

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



## **Diplomová práce**

Příprava tablet selektivním laserovým sintrováním  
The preparation of tablets by selective laser sintering

Lukáš Ficek

Hradec Králové 2023

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Náchodě dne 27.4.2023

Lukáš Ficek

## Poděkování

*„Mé poděkování patří paní doc. PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D., za vedení, odborný dohled nad prací a cenné rady při vypracování práce. Dále bych rád poděkoval Mgr. Thao Tranové za konzultace postupů, výsledků a pomoc při práci. Poděkování za významnou pomoc se sestavením tiskárny patří také panu PharmDr. Pavlu Ondrejčekomu, Ph.D. Dále děkuji panu Mgr. Janu Loskotovi, Ph.D. z Univerzity Hradec Králové za pořízení nádherných SEM snímků tablet. V neposlední řadě patří poděkování i mé rodině a partnerce za velkou podporu během studia.“*

# OBSAH

1	ABSTRAKT, ABSTRACT.....	8
2	ZADÁNÍ .....	10
3	SEZNAM ZKRATEK.....	11
4	ÚVOD.....	12
5	TEORETICKÁ ČÁST .....	13
<b>5.1</b>	<b>3D tisk jako metoda přípravy tablet.....</b>	<b>13</b>
<b>5.2</b>	<b>Metody 3D tisku využívané ve farmaceutické technologii .....</b>	<b>13</b>
5.2.1	Modelování metodou tavené depozice „Fused deposition modeling“ . .....	13
5.2.2	Metoda tryskání pojiva .....	14
5.2.3	Metoda extruze polotuhých materiálů.....	15
5.2.4	Metoda resinového tisku .....	15
<b>5.3</b>	<b>Selektivní laserové sintrování (SLS).....</b>	<b>16</b>
5.3.1	Výhody SLS metody.....	16
5.3.2	Postup tisku metodou SLS .....	17
5.3.3	Pomocné látky pro 3D tisk pomocí metody SLS .....	18
5.3.3.1	Termoplastické polymery .....	18
5.3.3.2	Barviva.....	21
5.3.3.3	Ostatní pomocné látky.....	22
5.3.4	Aktivní farmaceutická substance .....	23
5.3.5	Využití SLS při přípravě tablet v personalizované farmakoterapii.....	24

5.3.6	Zařízení potřebná pro SLS tablet .....	25
5.3.6.1	Tiskárna Sintratec kit; .....	26
5.3.7	Vztah parametrů tisku a výsledných vlastností tablet.....	27
5.3.8	Struktura tablet.....	28
5.3.8.1	Vnější struktura.....	28
5.3.8.2	Vnitřní struktura – porozita .....	29
5.3.8.3	Vliv struktury na mechanické vlastnosti tablet.....	30
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>31</b>
<b>6.1</b>	<b>Použité suroviny.....</b>	<b>31</b>
<b>6.2</b>	<b>Použité přístroje a zařízení .....</b>	<b>33</b>
<b>6.3</b>	<b>Postup práce .....</b>	<b>36</b>
6.3.1	Příprava prášků pro tisk .....	37
6.3.2	Hodnocení prášku pro tisk .....	39
6.3.2.1	Laserová difrakce .....	39
6.3.2.2	DSC.....	40
6.3.2.3	Měření sypnosti prášku .....	40
6.3.2.4	Měření zdánlivých objemů a hustot, HP a IS .....	40
6.3.3	Tisk tablet.....	41
6.3.4	Hodnocení vlastností tablet.....	44
6.3.4.1	Zkouška hmotnostní stejnoměrnosti tablet .....	44
6.3.4.2	Radiální pevnost tablet .....	45
6.3.4.3	Zkouška rozpadavosti tablet .....	45
6.3.4.4	Měření hustoty pyknometricky .....	46
<b>7</b>	<b>VÝSLEDKY A DISKUSE .....</b>	<b>47</b>
<b>7.1</b>	<b>Zahájení práce s tiskárnou Sintratec Kit a otestování základních parametrů tisku .....</b>	<b>48</b>

7.2	Testování tokových vlastností použitých prášků a jejich vlivu na tisk....	57
7.3	Výběr vhodného barviva absorbujícího laserové záření.....	60
7.4	Sintrování směsí Kollidonu® VA64 s PODT a barvivy – hodnocení procesu a získaných tablet.....	64
7.5	Sintrování Kollidonu® VA64 s dalšími pomocnými látkami a barvivem – hodnocení procesu a získaných tablet.....	72
7.6	Sintrování vybrané formulace s modelovým léčivem .....	84
8	ZÁVĚR .....	89
9	LITERATURA .....	90

# 1 Abstrakt, abstract

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph. D.

Konzultant: Mgr. Thao Tranová

Posluchač: Lukáš Ficek

Název diplomové práce: Příprava tablet laserovým sintrováním

Práce se zabývá přípravou tablet dispergovatelných v ústech pomocí selektivního laserového sintrování (SLS). Jedná se o pilotní studii prováděnou na 3D tiskárně Sintratec Kit na katedře Farmaceutické technologie. SLS je metoda 3D tisku založená na slinování částic prášku pomocí laserového paprsku, který jednotlivé částice spéká do vrstev materiálu. V práci byl použit matrici tvořící polymer Kollidon<sup>®</sup> VA64, který byl kombinován se dvěma pigmenty, a to Candurin<sup>®</sup> Gold Sheen a NTX Ruby Red. Dále byly použity směsi tohoto polymeru s koprocesovaným suchým pojivem Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a fyzikální směsí mannitolu, silicifikované mikrokrystalické celulózy a krosповidonu v koncentracích 20 %, 40 % a 60 %. Testován byl vliv parametrů tisku, zejména rychlosti laseru, na kvalitativní vlastnosti tablet.

Pro finální tisk tablet byl vybrán pigment NTX Ruby Red. Nejlepší práškovou formulací pro optimální průběh tisku a kvalitativní vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech byla směs Kollidonu<sup>®</sup> VA64 s přídavkem 40 % Prosolvu<sup>®</sup> ODT G2 nebo fyzikální směsí. Bylo zjištěno, že optimální rychlosti laseru pro přípravu placebo tablet jsou  $90 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$  a  $100 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ . Při těchto rychlostech byly vytištěny také tablety s 5 % modelového léčiva, které vykazovaly přijatelnou hmotnostní stejnoměrnost, měřitelnou destrukční sílu a dobu rozpadu pod jednu minutu.

## Abstract

Charles University, Faculty of pharmacy in Hradec Králové

Department of:	Pharmaceutical Technology
Mentor:	doc. PharmDr Jitka Mužíková, Ph. D
Consultant:	Mgr. Thao Tranová
Student:	Lukáš Ficek
Title of Thesis:	The preparation of tablets by laser sintering

This work focuses on the preparation of orally dispersible tablets by selective laser sintering (SLS). The present project is a pilot study conducted on the 3D printer Sintratec Kit at the Department of Pharmaceutical Technology. SLS is a 3D printing method based on the fusion of powder particles using a laser beam that sinters the individual particles together in the layers of material.<sup>1-2</sup> The matrix forming polymer used in work was Kollidon<sup>®</sup> VA64 which was combined with two pigments namely Candurin<sup>®</sup> Gold Sheen and NTX Ruby Red. In addition, mixtures of the polymer with a co-processed dry binder Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 and a physical mixture of mannitol, silicified microcrystalline cellulose, and crospovidone at the concentrations of 20%, 40%, and 60% were used. The influence of printing parameters, especially laser speed, on tablet quality was tested. NTX Ruby Red pigment was selected for final tablet printing. The best powder formulation for optimal printing progress and high-quality properties of the orally dispersible tablets was the mixture of Kollidon<sup>®</sup> VA64 with the addition of 40% Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 or physical mixture. The optimum laser speeds for the preparation of placebo tablets were found to be 90 m.s<sup>-1</sup> and 100 m.s<sup>-1</sup>. At this speed, tablets with 5% of the model drug were printed and showed acceptable mass uniformity, measurable destructive force, and disintegration time below one minute.



## 2 Zadání

Cíle práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Zahájení práce s tiskárnou Sintratec Kit a otestování základních parametrů tisku a jejich vlivu na finální produkt, optimalizace a řešení problémů spojených s tiskem a tiskárnou
2. Testování tokových vlastností použitých prášků a jejich vlivu na průběh tisku.
3. Výběr vhodného barviva absorbujícího laserové záření.
4. Sintrování směsí Kollidonu<sup>®</sup> VA64 s vybraným-barvivem
  - hodnocení procesu a získaných tablet.
5. Sintrování směsí Kollidonu<sup>®</sup> VA64 s Prosolvem<sup>®</sup> ODT G2 a barvivem
  - hodnocení procesu a získaných tablet.
6. Sintrování Kollidonu<sup>®</sup> VA64 s dalšími pomocnými látkami a barvivem
  - hodnocení procesu a získaných tablet.
7. Sintrování vybrané formulace s modelovým léčivem
  - hodnocení procesu a získaných tablet.

### 3 Seznam zkratek

DSC		diferenční skenovací kalorimetrie
FDA		Food and drug administration
FDM		fused deposition modeling
FS		fyzikální směs
HP		Hausnerův poměr
IS	[%]	index stlačitelnosti
LCD		liquid crystal display
LH	[ $\mu\text{m}$ ]	výška vrstvy
LL		léčivá látka
LS	[mm/s]	rychlost laseru (laser speed)
m	[g]	hmotnost
MCC		mikrokystalická celulóza
MFI		index toku taveniny
ODT		tablety dispergovatelné v ústech
PODT		Prosolv <sup>®</sup> ODT G2
SD		směrodatná odchylka průměru hodnot
SLA		stereo litografie
SLS		selektivní laserové sintrování
UV		ultrafialové záření
Ø		průměr hodnot

## 4 Úvod

3D tisk je moderní technologií, která se v současné době významně rozvíjí a uplatňuje v mnoha oblastech našeho života. Metoda 3D tisku se řadí mezi aditivní metody z hlediska práce s materiálem. Zmíněný materiál se postupně přidává vrstvu po vrstvě, dokud nedojde ke zhotovení požadovaného produktu. Metoda 3D tisku zažívá v poslední době velký vzestup. Stává se dostupná i pro běžné uživatele a poskytuje maximální flexibilitu při modelování. Díky tomu je jedinečným nástrojem při přípravě prototypů a funkčních modelů.

V současné době se 3D tisk velmi intenzivně vědecky studuje se snahou jeho aplikace i v oblasti farmaceutické technologie, kde se nejvíce experimentuje s využitím 3D tisku pro přípravu pevných lékových forem k perorální aplikaci. Na trh se zatím dostal jediný registrovaný přípravek tablety Spritam<sup>®</sup> vyráběné pomocí 3D tisku metodou tryskání pojiva. Nicméně se experimentuje i v oblasti vývoje dalších tablet, orodispergovatelných filmů, tobolek, kompartmentových tablet, insertů a krytí na rány. Hlavní využití by měl nalézt 3D tisk v personalizované medicíně. Konkrétně 3D tisk snižuje celkové náklady na prototypování a urychluje vývoj optimální lékové formy pro podání individualizované dávky léčiva.<sup>1</sup> Navíc umožňuje flexibilně ovlivnit všechny důležité parametry výsledné lékové formy, to znamená kinetiku uvolňování léčiva, dávku léčiva, inkorporaci více léčiv do jedné lékové formy, tvar a velikost lékových forem.<sup>2,3</sup>

Jednou z metod 3D tisku je také metoda selektivního laserového sintrování (SLS), která umožňuje nastavením parametrů tisku, především rychlosti laseru, regulovat porozitu tablet, čímž lze výrazně ovlivnit jejich mechanické vlastnosti, jako jsou doba rozpadu a pevnost a tím i rychlost uvolňování léčiva.

Tato práce vznikla jako pilotní studie v oblasti selektivního laserového sintrování tablet na novém zařízení Sintratec Kit a měla za cíl poprvé toto zařízení otestovat, zjistit rozsah jeho možností, vliv funkcí a kombinace nastavitelných parametrů na výsledky tisku. Dalším cílem bylo připravit první tablety vyhovující požadavkům na perorální tablety dispergovatelné v ústech.

## 5 Teoretická část

### 5.1 3D tisk jako metoda přípravy tablet

Současné metody 3D tisku nemohou rychlostí a cenou prozatím konkurovat průmyslové výrobě léčivých přípravků. Poskytují však možnost vysoké individualizace, rychlé a nízkonákladové modifikace přípravy tablet „na míru ušitých“ pro konkrétního pacienta.<sup>1</sup> Díky tomu se otevírá možnost produkovat malé šarže tablet o rozdílných vlastnostech, obsahu léčivých látek a např. různé kinetice uvolňování léčiva. Toto umožňuje například okamžitou přípravu tablet s řízeným uvolňováním a specifickým obsahem léčivé látky v případě, že není alternativa v danou chvíli dostupná na trhu. Rozdělením tablety na více kompartmentovou s obsahem různých léčivých látek a rozdílnou dobou uvolnění léčivé látky můžeme dosáhnout vysoce personalizované farmakoterapie pro pacienta se specifickými potřebami farmakoterapie. Další nespornou výhodou je také flexibilita 3D tisku. Model tablet lze vytvořit jednoduše v softwaru k tomu určenému nebo skrze databáze stáhnout již předpřipravené modely. Software tiskárny také umožňuje nastavit rozdílné parametry pro výšku jednotlivých vrstev, rychlost ukládání materiálu, jeho druh, množství a případně teplotní rozmezí tisku. Možnosti nastavení jednotlivých parametrů se odlišují dle zvolené metody. Výsledkem je tzv. „G kód“, který umí řídicí software tiskárny převést do podoby konečného výrobku.<sup>2</sup>

### 5.2 Metody 3D tisku využívané ve farmaceutické technologii

#### 5.2.1 Modelování metodou tavené depozice „Fused deposition modeling“

„Fused deposition modeling“, dále jen FDM je nejlevnější metodou 3D tisku a zároveň tou nejdostupnější. Na trhu je velké spektrum výrobců nabízejících tiskárny využívající tuto metodu a zároveň je dostupná i široká nabídka filamentů (zásobních vláken s polymerem, který se využívá pro tisk) umožňujících výrobu prototypů. Bohužel v současné době je tato metoda na poli farmaceutické technologie odkázána na vlastní výrobu filamentů s obsahem léčivých a pomocných látek. Příprava filamentů vhodných pro produkci lékových forem je jedním ze současných limitujících faktorů této metody, neboť přináší mnoho výzev do budoucna v oblasti inkorporace a optimalizace složení pomocných i léčivých látek ve filamentech. Při tisku pomocí této

metody vzniká minimum odpadu a znečištění pracovní plochy. Z toho důvodu lze tuto metodu využít i v kancelářích a obytných prostorech. Metoda je snadno škálovatelná pro výrobu větších modelů a tato variabilita jí nabízí perspektivní růst do budoucna. FDM tiskárny pracují s termoplastem ve formě filamentu, který je navinut na cívce a posouván do tiskové hlavy. Některé tiskárny mohou pracovat i s více vlákny, což umožňuje míchání barev, složení a vlastnosti filamentů. Vlákna jsou natavena a pomocí tiskové hlavy jsou postupně nanášena ve vrstvách na tiskovou desku. Tisková hlava se pohybuje po osách X a Y. Po dokončení jedné vrstvy se tisková deska posune směrem dolů a hlava započne nanášení další vrstvy polymeru. Deska se obvykle pohybuje pouze po vertikální ose. Nevýhodou této metody je nízké rozlišení a relativně silné vrstvy. Pro tisk komplikovaných struktur je nutné vytvořit podpěry, které se musí na konci tisku odstranit. V případě mísení dvou barev vzniká tzv. “tower“ což je čtvercový útvar, který zajišťuje správnou barvu finálního tisku a využívá se pouze jako objekt, kde se odkládá špatně zbarvený a nedostatečně promísený materiál. Tato metoda není vhodná pro termolabilní materiály.<sup>2,3,8</sup>

### **5.2.2 Metoda tryskání pojiva**

Tato metoda funguje na principu nástřiku pojiva na vrstvu prášku a tím dojde ke spojení jeho částic. Na tiskovou plochu je nanесena tenká vrstva prášku ze zásobníku a rovnoměrně rozprostřena pomocí stěrky. Na tuto vrstvu je poté pomocí trysek, podobných jako v inkoustové tiskárně, nastříkáno pojivo dle požadovaného tvaru dané vrstvy. Pojivo následně spojí částice prášku. Poté dojde k překrytí další vrstvou o požadované tloušťce a celý proces se opakuje, dokud není vytvořen výsledný produkt. Po ukončení tisku musí být produkt vyjmut a očištěn od přebytečného prášku. Vlastnosti výsledného produktu ovlivňuje distribuce velikostí částic, jeho měrný povrch a množství pojiva nastříkaného na vrstvu prášku. Větším množstvím se dosáhne lepšího propojení částic a tím dosáhneme zvýšené odolnosti povrchu. Touto metodou můžeme vytvořit také objekt, který bude na povrchu pevný a uvnitř bude sypký prášek. Nevýhodou metody je možnost zanesení pojiva mimo tištěný objekt a vznik aglomerátů, které znesnadňují recyklaci prášku a je nutné je nejprve odstranit. Tato metoda 3D tisku je zatím jedinou využívanou metodou pro komerční výrobu registrovaného léku Spritam<sup>®</sup> pomocí patentovaného postupu ZipDose<sup>®</sup>

od společnosti Aprecia. Jedná se o ODT s obsahem antikonvulziva levetiracetamu s rychlým nástupem účinku.<sup>2,3,8</sup>

### **5.2.3 Metoda extruze polotuhých materiálů**

Jedná se o metodu, která se velmi podobá FDM tisku. Odlišnost metody tisku je v tom, že není potřeba připravovat vlákno. Polotuhý materiál, ze kterého chceme tisknout, je pomocí pístu nebo vzduchu protlačován jehlou, která ho nanáší postupně ve vrstvách a vytváří se tak tiskový model podobně jako při metodě FDM. Pro přípravu polotuhého materiálu je nutné vyladit poměr rozpouštědel, hlídat viskozitu a elasticitu extrudovaného materiálu. Po vytištění modelu je možné výsledný produkt dosušit. Výhodou metody je, že není nutné používat vysoké teploty ani UV záření. Je tedy vhodná pro foto a termolabilní látky. Odpadá také komplikovaná příprava filamentů. Touto metodou lze připravit tablety s řízeným uvolňováním více než jedné látky. Stačí použít tiskárnu s více zásobníky polotuhých látek odlišujících se složením a výslednými vlastnostmi. Nevýhodou metody může být přítomnost potencionálně toxických či nevhodných rozpouštědel ve finálním produktu a nutnost jejich monitoringu.<sup>2,3,8</sup>

### **5.2.4 Metoda resinového tisku**

Tato metoda využívá kapalný polymer jako nosné pojivo, který lze vytvrdit pomocí světelného nebo ultrafialového záření. Technologie resinového tisku se dělí do tří podkategorií. SLA – stereolitografie, kde je k vytvrzení polymeru použit laser. DLP – „Digital Light Procesing“, kde je k vytvrzení použit projektor, který promítá tisknutý vzor na povrch resinu. LCD – „Liquid Crystal display“, který používá LCD modul k vytvoření světelného vzoru pro tisk a vytvrzení polymeru. Nejčastěji je využívána SLA metoda. Jako nosný materiál se používá ultrafialovým světlem vytvrditelný kapalný polymer z termosetu. Existují dvě formy těchto tiskáren využívající jiného technického principu. První formou je „Top-down“ metoda, kde je laser umístěn nahoře a model směřuje směrem nahoru. Tisknoucí plošina klesá s každou vrstvou hlouběji do resinu. Tato metoda je přesnější, nabízí rychlejší tisk a vyšší rozlišení. Navíc je zde velký potenciál pro „scaling“. Druhou metodou tiskáren je „Bottom-up“. V tomto případě je dno nádržky průhledné, laser je pod nádržkou a s každou další vrstvou stoupá tisková plocha v nádržce. Tato metoda je levnější,

ale je vhodná jen pro menší tištěné modely. Samotný proces začíná tím, že se tiskové plocha ponoří do nádržky s polymerem tak, aby na desce bylo množství polymeru právě o tloušťce jedné vrstvy. Poté je polymer vytvrzen pomocí ultrafialového světla v požadovaném vzoru. Následně plošina klesne nebo stoupne dle dané metody opět o šířku jedné vrstvy a opakovaně dojde k vytvrzení požadovaného tvaru pomocí UV světla. Takto se postupně zpracují všechny vrstvy. Výhodou je velmi jemný povrch výsledného produktu a možnost použití průhledných resinů. Nevýhodou metody je velké množství podpěrných struktur, které musí být odstraněny. Dále je potřebné polymer po skončení tisku ještě vystavit delšímu působení UV záření z toho důvodu, že během tisku nedojde ke 100% vytvrzení. Proces vytvrzení polymeru je nevratný a nelze ho znovu recyklovat. Výsledné produkty časem na slunečním světle degradují. Metoda není vhodná pro fotosenzitivní materiály. V dnešní době neexistuje velké množství vhodných a bezpečných polymerů pro farmaceutické využití.<sup>2,3,8</sup>

### **5.3 Selektivní laserové sintrování (SLS)**

Tato metoda je podobná metodě tryskání pojiva. Spojování částic prášku zde nezajišťuje tryskané pojivo, ale laserový paprsek, který spéká (slinuje) jednotlivé částice k sobě. Sílu spojení částic zde můžeme ovlivnit rychlostí pohybu laseru, respektive změním množství energie, které působí na prášek v místě spoje. Limitem metody je absorbance použitého materiálu pro laserový paprsek. Tento problém lze vyřešit přidáním pomocných látek (pigmentů) s vysokou absorbcí pro dané spektrum laseru.<sup>2,4,19</sup> Další omezení SLS metody je nemožnost použití fotosenzitivních a termolabilních látek.

#### **5.3.1 Výhody SLS metody**

První výhodou je jednoduchost přípravy materiálu pro samotný tisk. Oproti metodě FDM není potřeba připravovat filament pro tisk a tím odpadá množství problémů spojených s inkorporací léčivých a pomocných látek do vláken. V tomto případě postačuje namíchat prášek o vhodných reologických vlastnostech s požadovaným obsahem léčivé látky. Objekt tištěný pomocí metody SLS navíc vykazuje lepší mechanické vlastnosti oproti ostatním metodám tisku. Při optimálních parametrech tisku jsou všechny částice spečeny rovnoměrně a oproti FDM tisku nejsou rozeznatelné jednotlivé vrstvy a dráhy tisku. To také zvyšuje odolnost, protože

nevznikají přirozená slabá místa ve struktuře. Díky tomu lze vytisknout poměrně pevné lékové formy s dostatečným rozlišením. Odolnost vytištěných materiálů se odvíjí od použitých polymerů a může dosahovat odolnosti dílů vytvořených vstřikováním polymerů do formy. Z designového hlediska je výhodou metody, že není potřeba vytvářet podpěry na modelu, a to otevírá nové možnosti pro tisk složitých struktur. Vnitřní prostory větších ploch nemusí být vyplněny celé, místo toho je možné vytvořit síť vnitřních výplňových struktur, které model odlehčí a zachovají jeho pevnost. SLS tisk také vyniká rychlostí a tím, že lze odděleně připravovat více modelů najednou. Limitem jsou pouze rozměry tiskové komory. V poslední řadě je výhodou také to, že lze nevyužitý prášek recyklovat, obohatit o čerstvý materiál a využít opakovaně.<sup>2,8,19</sup>

### **5.3.2 Postup tisku metodou SLS**

Prvním krokem tisku pomocí SLS tiskárny je příprava stereolitografického souboru pomocí softwaru. Ve vhodném programu, například CAD, se vymodeluje 3D objekt a poté se uloží ve formátu „.stl“. Tento soubor je poté připraven k transferu do tiskárny pomocí paměťové karty nebo připojeného PC. Dalším krokem je příprava výchozího materiálu, pomocných látek a léčiv, které budou během tisku spékány. Od tohoto bodu začíná již práce se samotnou tiskárnou. Tisková platforma musí být posunuta do své nejvyšší pozice a zásobní platforma do takové pozice, která umožní vložit množství prášku potřebného pro průběh celého tisku. Po naplnění zásobníku a tiskové plochy je pomocí softwaru Sintratec Central vybrán model pro tisk, zadány parametry tisku, konkrétně se jedná o teploty, na které se zahřeje tisková komora, rychlost laseru a teplota povrchu prášku při tisku. Po potvrzení zadaných parametrů, nahrání modelu software převezme kontrolu a začne zahřívat komoru pomocí topných spirál a halogenových zářivek. Teplota je průběžně hlídána pomocí termistorů a IR senzorů. Po rovnoměrném zahřátí komory software zahájí přípravu tiskové plochy a poté samotný tisk. Tisk probíhá po vrstvách. Proces tisku jedné vrstvy probíhá následovně: Na připravenou tiskovou plochu, která je homogenní a rovná, je pomocí diodového laseru spečena namodelovaná vrstva, jež se spojí s vrstvou předchozí, nacházející se pod ní.



Pokud se jedná o první vrstvu tisku, nedojde ke spojení s předchozí vrstvou. Po dokončení obrazce se tisková plošina posune směrem dolů o výšku jedné vrstvy a zásobníková plošina o odpovídající množství materiálu směrem nahoru. Následně posuvné rameno překryje tištěnou vrstvu novým práškem ze zásobníku. Přebytečný prášek přepadne přes hranu tiskové komory do prostoru k tomu určenému. Nová tisková vrstva je takto opětovně připravena a celý proces se opakuje pro každou tiskovou vrstvu. Po dokončení celého tisku se tiskárna začne chladit. Hotové produkty se vyjmou společně s nevyužitým nespečeným práškem z tiskové komory a výsledné modely je možné očistit od přebytečného a ulpělého prášku například proudem stlačeného vzduchu.<sup>8</sup> Použitý prášek je možné recyklovat tím, že se přesítuje a smíchá s čerstvým polymerem v poměru 1:3<sup>5</sup>. Kvalitu takto recyklované směsi lze ověřit pomocí DSC.

### **5.3.3 Pomocné látky pro 3D tisk pomocí metody SLS**

Základní materiál pro tuto metodu tisku je prášek vyrobitelný pomocí konvenčních metod farmaceutické technologie. Všechny složky prášku se promísí a poté mohou být přímo použity v tiskárně. Na rozdíl od metody FDM zde odpadá nutnost vytvářet filameny. Jako základní pomocné látky se využívají určité druhy termoplastických polymerů.<sup>19</sup>

#### **5.3.3.1 Termoplastické polymery**

Pro tuto metodu jsou vyžadovány termoplastické polymery jako nosiče léčivých látek. Je nezbytné, aby polymery splňovaly určité předpoklady pro zamýšlené užití. Tyto předpoklady je možné rozdělit na vnitřní a vnější vlastnosti. Vhodné polymery nejčastěji vykazují vysokou hodnotou absorpance v infračervené oblasti spektra. Pro použití s modrým laserem je tedy nutné přidání pigmentů. Důležitá je také teplotní stabilita a bezpečnost polymerů pro použití ve farmacii.<sup>6,19</sup>

#### **Vnitřní vlastnosti polymerů**

Jednou z klíčových vnitřních vlastností polymerů je absorpance prášku při dané vlnové délce, kterou využívá laser. Pro úspěšné sintrování je třeba, aby částice dostatečně absorbovaly dané záření a přejaly od něj energii, jinak by nedošlo k jejich zahřátí a slnutí. Většina testovaných polymerů vykazuje velmi nízkou absorpanci při vlnové délce 445nm, kterou využívají diodové lasery, pracující v oblasti modrého

spektra, nejčastěji se nacházející v komerčních SLS tiskárnách. Absorbance polymerů využívaných ve farmaceutické technologii roste směrem k infračervené části spektra. Proto je potřeba přidávat barevné pigmenty jako třeba Candurin<sup>®</sup>. Také pomocné látky obsahující titan nebo hliník zvyšují absorbanci v oblasti modrého světla<sup>8,19</sup>. Teplota tání je také jednou z klíčových vlastností polymeru. Při zahřátí laserem dochází k úplnému nebo částečnému natavení polymeru a ten se poté kapilárním efektem spojuje se sousedními částicemi.<sup>7</sup> Pro optimální slnutí částic prášku je žádoucí mít roztavený polymer s nízkou tavnou viskozitou a vysokým povrchovým napětím. Reologické vlastnosti se také odvíjí od krystalických vlastností polymeru. Pro krystalické polymery platí, že po přijetí energie z laseru velmi klesne tavná viskozita polymeru a jsou proto optimální pro zamýšlené užití při SLS.<sup>8</sup> Z výše uvedeného tedy vyplývá, že amorfní polymery jsou výhodné pro tvorbu přesných modelů a krystalické polymery pro modely a vyšší mechanickou odolností než ty z amorfních polymerů. Tato problematika výběru vhodného polymeru dle krystalografických vlastností již byla popsána a ověřena na výtiscích vytvořených ze semi-krystalického polymeru Kollicoat<sup>®</sup> IR, který splňoval kritéria tvrdosti a nedocházelo k rozlomení, ale ohnutí výtisku. Oproti tomu výtisky z amorfního polymeru Kollidon<sup>®</sup> VA64 byly dle očekávání křehké.<sup>17</sup>

### **Vnější vlastnosti polymerů**

Mezi klíčové vnější vlastnosti prášků vhodných pro SLS patří bezpochyby velikost částic a jejich tokové vlastnosti jako jsou setřesná hustota, sypaná hustota a sypanost. Velikost částic je mimo jiné jedním z určujících faktorů pro rozlišení tisku. Menší částice poskytují hladší povrch tištěného předmětu a větší rozlišení.<sup>8,19</sup> Do budoucna je nutné najít kompromis ve velikosti částic, jelikož lze předpokládat, že menší částice budou mít horší sypané vlastnosti a zvýšené riziko kontaminace a poškození pracovních prostor tiskárny a ostatních zařízení. Například Goodridge ve své práci o sintrování keramických materiálů pro náhradu kostí doporučuje jako optimální rozměr částic rozmezí od 45-90  $\mu\text{m}$ <sup>9</sup>.

### **Nejčastěji používané polymery**

**Kollidon<sup>®</sup> VA64** – chemicky polyvinylpyrrolidon-vinyl acetát je polymer využívaný dlouhodobě ve farmaceutickém průmyslu. Vzhledově se jedná o bílý

až lehce nažloutlý sypký prášek charakteristické vůně a bez chuti. Je dobře rozpustný ve vodě, ethanolu isopropanolu a glycerolu. Synná hustota se pohybuje mezi 0,08-0,15g/ml. Kollidon® VA64 se osvědčil jako výborné pojivo pro vlhké granulování a suché pojivo pro přímé lisování. Oproti povidonu vykazuje lepší plasticitu výsledných produktů, která vede k vyšší pevnosti tablet a menší šanci na víčkování (oddělování vrstev tablety) při lisování. V případě přímého lisování se Kollidon® VA64 osvědčil jako výborné suché pojivo, které poskytuje lepší výsledky při lisování než povidon nebo deriváty celulózy. V případě tablet přímo lisovaných za použití Kollidonu® VA64 jako suchého pojiva se ukázala přímá úměra mezi lisovacím tlakem, pevností, porozitou a dobou rozpadu. Použití Kollidonu® VA64 při vlhké granulaci se ukázalo jako výhodnější oproti povidonu z důvodu nižší hygroskopicity a stejné pevnosti výsledného granulátu. Pro filmotvorné použití je Kollidon® VA64 sám o sobě nevhodný z důvodu vyšší hygroskopicity. Nicméně je výhodný v kombinaci s deriváty celulózy, šelaku nebo sloučenin polyethylen glykolu. U těchto směsí Kollidon® VA64 významně zvyšuje plasticitu, rozpustnost a rovnoměrnost vrstvy filmu. Kollidon VA64 se často objevuje v literatuře jako látka pro přípravu lékových forem s okamžitým uvolňováním, ve kterých je použit jako filmotvorné látka pro usnadnění spolknutí a maskování chuti. V žaludku se film na povrchu tablety rychle rozpouští a umožní uvolnění léčiva. V případě tablet s prolongovaným uvolňováním se Kollidon® VA64 používá jako pojivo, které zpomaluje rozpad tablety tím, že vytvoří gelovitou strukturu, která znesnadňuje rozpad tablety a umožňuje pozvolné uvolňování léčivé látky. Kollidon® VA64 se nejčastěji vyskytuje ve formulacích s deriváty celulózy, polyakrylové kyseliny, stearyl alkoholu a polyhydroxy metylmetakrylátu.<sup>10</sup> Výhodou užití Kollidonu® VA64 při 3D tisku pomocí metody SLS je jeho nízká teplota skelného přechodu (101 °C)<sup>10</sup> a vznik matrice s předpokladem k rychlému rozpadu vytištěného produktu ve vodném prostředí, tedy je vhodný pro přípravu ODT. Jedná se o amorfní polymer, který má dle současných studií tendenci vytvářet produkty s vyšším rozlišením, ale také s vyšší křehkostí.<sup>19</sup>

**Kollicoat® IR** – chemicky se jedná o kopolymer 75 % polyvinyl alkoholu a 25 % polyethylen glykolu vyvinutý jako filmotvorná látka, která se v prostředí žaludečních šťáv rychle rozpouští, tedy je vhodná pro okamžité uvolnění léčivé látky. Vzhledově

se jedná o bílý až lehce nažloutlý sprejově sušený sypký prášek. Je velmi dobře rozpustný ve vodných roztocích, zásaditých i kyselých. Je nerozpustný v organických rozpouštědlech. Vodné roztoky jsou oproti roztokům derivátů celulózy méně viskózní, a po vysušení vytváří bezbarvý extrémně flexibilní film, který se velmi rychle rozpouští ve vodném prostředí. Film může obsahovat velké množství pigmentů a je možné ho potisknout. Kollicoat® IR lze díky jeho filmtvorným vlastnostem využít pro přípravu obalených tablet s rychle rozpustným obalem a také jako pórotvornou pomocnou látku u lékových forem s řízeným uvolňováním. Také jako filmtvornou látku ve sprejích a transdermálních lékových formách. Dále jako stabilizátor emulzí, suspenzí a pojivo při vlhké granulaci. Je vhodný také pro ochranu látek citlivých na kyslík např. hormonů.<sup>11</sup> Při SLS 3D tisku můžeme využít toho, že jeho semi-krytalická struktura umožňuje tvorbu mechanicky odolnějších produktů oproti amorfním polymerům.<sup>19</sup>

**Eudragit® L100-55** – chemicky se jedná o poly(metakrylát-co-ethylakrylát) v poměru 1:1. Vzhledově se jedná o bílý prášek s charakteristickým zápachem. Byl vyvinut jako pomocná látka umožňující ochranu před žaludečními šťávami, šetrná k žaludeční sliznici a umožňující opožděné uvolnění aktivní látky v tenkém střevě. Jako pomocná látka je vysoce stabilní a rozpustná ve vodných roztocích s pH přesahujícím 5,5. Lze ho využít při sprejovém sušení, vlhké granulaci a při extruzi za horka. Při SLS 3D tisku lze využít jeho dobré termostabilní vlastnosti, sypnost, ochranu před vlhkostí a nízkou teplotu skelného přechodu.<sup>19 -12</sup> Jedná se o amorfní polymer, který má dle současných studií tendenci vytvářet produkty s vyšším rozlišením, ale také s vyšší křehkostí.<sup>19</sup>

### 5.3.3.2 Barviva

Pro zajištění optimální absorpce prášku při použití modrého diodového laseru je výhodné použití barviva, neboť žádný z polymerů zmíněných v předchozích odstavcích neabsorbuje dobře v oblasti modrého světla.<sup>19</sup> V literatuře se často objevují metalická barviva Candurin®. Nejčastěji se dle literatury používají ve 3% koncentraci, která by měla být optimální pro sintrování.<sup>19</sup> Konkrétně se jedná o dva druhy barviva Candurin®, a to Gold Sheen a NXT Ruby Red. Barvivo Candurin® Gold Sheen má zlatavou barvu a je tvořeno oxidem titaničitým (42-52 %), červenými oxidy železa

(2- 6 %) a hlinitokřemičitanem draselným (36-52 %).<sup>13</sup> Vystává zde ovšem problém budoucnosti tohoto barviva, protože oxid titaničitý byl v potravinářském průmyslu jako přísada zakázán Evropskou unií<sup>14</sup>. Jeho použití v léčivých přípravcích je prozatím povoleno, dokud nebude dostupná vhodná alternativa tohoto barviva. Tento problém ovšem nemá barvivo Candurin® NXT Ruby Red, které má rudou barvu a je tvořeno oxidem křemičitým (40-50 %) a červenými oxidy železa (50-60 %)<sup>15</sup>. Obě metalická barviva jsou podle FDA označena jako bezpečná, pokud se používají v nízkých dávkách.<sup>13-15</sup> Mezi organická barviva, která se objevují v literatuře, patří azobarvivo Tartrazine lake žluté barvy přidané v koncentraci 0,2 % do sintrované směsi. Prokazuje také dostatečnou absorbanci energie pro úspěšný průběh sintrovacího procesu pomocí modrého diodového laseru<sup>17</sup> a v současné době je používáno jako potravinářské barvivo.

### 5.3.3.3 Ostatní pomocné látky

V předchozích odstavcích byly popsány látky nezbytné pro vytvoření základní lékové formy metodou SLS. Tedy polymer, co by nosič aktivní látky a pigment pro zlepšení absorbance polymeru. Dále je možné přidávat další pomocné látky, například: plniva, korigencia chuti a rozvolňovadla pro rychlejší rozpad tablet. Pro zlepšení tokových vlastností prášku a optimalizaci výrobního procesu lze přidávat kluzné a antistatické látky. Níže jsou uvedeny pomocné látky nejčastěji zmiňované v literatuře<sup>19</sup>. Současně níže uvádím krátký výčet vlastností důležitých pro formulaci práškové směsi pro sintrování.

**Laktóza** – bílý mléčný cukr ve formě prášku, sladké chuti a bez zápachu. Laktóza je dobře rozpustná ve vodě. Při sintrování práškové směsi ji lze použít jako plnivo, snižuje však mechanickou pevnost sintrovaných tablet.<sup>16, 21</sup>

**Mannitol** – bílý krystalický prášek sladké svěží chuti snadno rozpustný ve vodě. Pro svojí nízkou hygroskopicitu nalézá uplatnění hlavně u přípravků citlivých na vlhkost. Díky své sladké chuti může maskovat nepříjemnou chuť léčiva nebo pomocných látek. Z trávicího traktu se velmi málo vstřebává, a proto je vhodný i pro diabetiky. Při sintrování práškové směsi sprejově sušený mannitol zlepšuje tokové vlastnosti prášku<sup>4</sup>, maskuje nepříjemné chutě ostatních složek prášku. Mírně snižuje pevnost tablet, zvyšuje rychlost jejich rozpadu díky vyšší

pórovitosti tablety a přítomnosti osmotického efektu.<sup>19</sup> Díky tomu ho lze použít jako vhodné plnivo pro ODT připravené metodou SLS.

**Oxid křemičitý** – bílý jemný amorfní prášek nerozpustný ve vodě. Při sintrování práškové směsi ho lze využít hlavně ke zlepšení tokových vlastností prášku, které jsou nezbytné pro správné a homogenní vrstvení prášku na tiskovou plochu.<sup>16</sup>

**Mikrokrystalická celulóza** – bílý, krystalický, ve vodě prakticky nerozpustný prášek tvořený polymerem celulózy. Při sintrování práškové směsi nalézá uplatnění jako plnivo. Zvyšuje také mechanickou pevnost vytištěných tablet a ve vysoké koncentraci prodlužuje dobu rozpadu.<sup>16,21</sup>

**Hypromelóza** – je derivát celulózy. Při sintrování práškové směsi snižuje pevnost tablet podobně jako mannitol. V literatuře byla popsána jako jedno z vhodných plniv pro přípravu tablet pomocí metody SLS.<sup>4</sup>

**Krosповidon** – neboli zesíťovaný polyvinylpyrrolidon je ve vodě nerozpustný polymer. Ve farmacii používá jako rozvolňovadlo. Při lisování tablet se struktura polymeru deformuje. Poté, co se tableta dostane do vodního prostředí absorbuje kapilárně množství vody, které polymeru dodá potřebné množství energie pro to, aby nabral svůj původní tvar. Tím vznikne dostatek destruktivní síly pro narušení struktury tablety. Při sintrování práškové směsi přichází o svoji vlastnost rozvolňovadla. Pravděpodobně k tomu dochází kvůli absenci lisovacího tlaku, který je důležitý pro deformaci struktury polymeru a následně jeho rozvolňovací vlastnosti ve vodném prostředí. Mírně zvyšuje pevnost tablet.<sup>4</sup>

#### 5.3.4 Aktivní farmaceutická substance

Léčivo se bude v připravovaném prášku spíše vyskytovat v menším množství oproti pomocným látkám. Nicméně dle práce pana Yanga se ukázalo, že lze v určitých případech připravit 2D objekty bez použití nosného polymeru. V jejich případě byl tištěný objekt tvořen pouze slinutým léčivem.<sup>17</sup> SLS metoda tisku je méně náročná na vysoký obsah nosného polymeru ve finálním produktu oproti metodě FDM. Oproti tomu při použití metody FDM dochází při nedostatku nosného polymeru ve filamentu (pod 30% obsahu nosiče) k vysoké křehkosti filamentů a jejich praktické nepoužitelnosti.<sup>18</sup> Aktivní farmaceutická substance by pro tuto metodu tisku neměla

být fotocitlivá a termolabilní v rozmezí pracovních teplot tiskárny. V publikacích je nejčastěji využíván paracetamol jako modelové léčivo<sup>19</sup>. Dále se objevuje ibuprofen<sup>20</sup>, diklofenak<sup>21</sup>, antivirotika jako jsou ritonavir<sup>22</sup> a lopinavir<sup>23</sup>, a další léčivé látky například: amlodipin<sup>24</sup>, lisinopril<sup>24</sup> a ondansetron<sup>25</sup>.

### 5.3.5 Využití SLS při přípravě tablet v personalizované farmakoterapii

SLS metoda nenabízí tolik možností úpravy rychlosti uvolňování léčivé látky jako metoda FDM, kde lze snadno použít dva či více druhů materiálů. V případě SLS metody se nabízí jako jediná možnost změnit energii předanou laserem a vytvořit tak plochy s rozdílnou pórovitostí tudíž i rychlostí disoluce.<sup>19</sup> Pomocí metody „skywriting“ lze vytvořit výtisk, který umožňuje postupné uvolňování léčivé látky. Zjednodušeně se jedná o tvrdý obal s menším množstvím póru a velmi měkké porózní jádro.<sup>26</sup> Pro vytvoření tablet s oddáleným nástupem účinku zatím neexistuje efektivní metoda přípravy. Možností by bylo vytvoření vnějšího obalu tablety z čistého polymeru s nízkou pórovitostí nebo s příměsí či povrchovou úpravou enterosolventním materiálem

Při přípravě tablet metodou SLS lze ovlivnit porozitu materiálu mírou slinutí částic<sup>19</sup>. Tato metoda nám tedy umožňuje vytvářet velmi porézní tablety s předpokladem k rychlému rozpadu a uvolnění léčivé látky, což je právě předpoklad k přípravě ODT. V personalizované farmakoterapii je nutné často upravovat dávku léčiva dle momentálního stavu pacienta. Komerčně vyráběné produkty nemusí vždy reflektovat potřeby daného pacienta. Pomocí metody SLS lze tento problém vyřešit dvěma variantami. První varianta je změna velikosti výtisku. Problém ale může nastat ve spolupráci s pacientem. Příliš velká tableta nemusí být pohodlná při polykání a může tím snížit adherenci pacienta k léčbě. Nicméně zmenšení tablet je možné a nepředstavuje žádný větší problém. Druhou variantou, jak upravit dávku léčivé látky, je změnit obsah léčivé látky přímo v prášku určeném pro tisk. Tato varianta má ovšem nevýhodu v tom, že se mohou změnit vlastnosti vytištěné lékové formy, proto může vyvstat potřeba doladit parametry tisku. Také je nezbytné připravit potřebné množství prášku pro naplnění tiskové a zásobní komory a tím se také navýší množství odpadu a nevyužitého materiálu.<sup>19,27</sup>

U individualizované terapie předpokládáme, že pacient bude vyžadovat více než jedno léčivo. Kombinací dávek různých léčiv do jedné tablety můžeme zvýšit komfort pacienta při polyfarmakoterapii a tím zvýšit jeho adherenci k léčbě. I zde má opět metoda FDM jasnou výhodu. Při ní je možné nastavit a kontrolovat množství aktivní látky nanesené z různých filamentů a přesně nastavit různé dávky. Tohoto ovšem není možné dosáhnout u SLS metody. Pro přípravu tablet s kombinací léčiv se nabízí několik možností. První možnost vyžaduje vzájemnou kompatibilitu. Bylo by nutné připravit mix obou léčivých a pomocných látek. Z nich následovně připravit tablety s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. Pro rozdílné uvolňování dvou či více látek by bylo nutné připravit dva prášky o rozdílných vlastnostech rozdělených do dvou či více zásobníků. Nejprve by se vytiskla část tablety z jednoho prášku a následně by začalo dávkování prášku z jiného zásobníku a ke stávajícímu modelu by se připojil nový výtisk z jiného materiálu, tudíž i s jinou křivkou disoluce jiné aktivní látky. Takto by šlo vytvořit patra vrstevnaté tablety.<sup>19,27</sup>

### **5.3.6 Zařízení potřebná pro SLS tablet**

Příprava tiskového materiálu není na vybavení složitá. V podstatě se jedná o proces smísení jednotlivých složek s polymerem, který lze uskutečnit pomocí klasického mísícího zařízení. Případně lze připravit vstupní prášek, či granulát pomocí rozdílných metod farmaceutické technologie, například sprejového sušení. Pro tisk samotný je nezbytná tiskárna a software, který umožňuje vytvoření stereolitografického modelu s koncovkou složky „.stl“. Pro dočištění tablet po tisku lze využít stlačeného vzduchu, sít nebo štětečku pro odstranění přebytečného materiálu, který ulpěl na tabletách.<sup>19</sup>



### 5.3.6.1 Tiskárna Sintratec kit;

Jedná se o nejčastěji užívanou tiskárnu v publikacích zabývajících se přípravou 3 D tištěných lékových forem.<sup>19</sup> Je vyráběna společností Sintratec AG ve Švýcarsku a zákazníkovi je doručena ve formě kitu, který si uživatel musí po doručení dle přiloženého návodu sestavit. Po složení ji můžeme vidět na Obrázku č. 1. Tiskárna umožňuje tisk produktů o maximálních rozměrech 110 mm x 110 mm x 110 mm.



*Obrázek č. 1: Snímek 3D tiskárny Sintratec kit*

Pracuje při napětí 230 V střídavého proudu a váží 28kg. Vnitřní prostor tiskárny je vyhříván pomocí dvou topných těles regulovaných termistorem a prášek je nahříván pomocí tří halogenových zářivek, jejichž výkon reguluje IR senzor snímající tiskový povrch. Kit je vybaven modrým diodovým laserem o vlnové délce 445nm a výkonem 2,3W. Výkon laseru není možné měnit. Lze pouze změnit množství energie dodané tištěné vrstvy pomocí nastavení softwaru zmíněného níže. Tiskárna je propojena s počítačem pomocí USB kabelu a řízena softwarem Sintratec Central. Tento software umožňuje nastavení všech parametrů tisku. Umístění modelu v rámci tiskové plochy. Sílu tištěné vrstvy lze regulovat v rozmezí od 100  $\mu\text{m}$  výše. Vnitřní teplotu komory a tisku lze nastavit od 80 až do 180°C. Rychlost laseru lze nastavit v rozmezí 10-650 mm/s. Dále je možné nastavit vzdálenost mezi jednotlivými drahami laseru, počet a vzdálenost drah laseru tvořících obrys produktu. Toto nastavení ovlivňuje množství energie předané laserem a tím i pevnost vazeb. Přesnost tištěného modelu se pohybuje

v rozmezí +/- 0,5mm + 0,5 % rozměru tištěného modelu. Software umožňuje následnou korekci vzniklé chyby po vytištění kalibračního modelu. Software je intuitivní a po nastavení všech požadovaných parametrů provede automaticky celý tisk produktu. Od přehřátí, přes přípravu prášku, tisk a následné ochlazení produktu.<sup>28</sup>

### 5.3.7 Vztah parametrů tisku a výsledných vlastností tablet

#### Teplota komory a tiskové plochy

Teplota komory udává nahřátí zásobního prášku a teplota tiskové plochy nahřátí tiskové vrstvy. Teplota komory by vždy měla být nižší než teplota tiskové plochy. Žádná z teplot by neměla překročit teplotu tání jednotlivých složek prášku, jinak by došlo ke slinutí i mimo tablety a poté by bylo náročnější oddělit tablety od okolního, částečně slinutého prášku. Obecně se doporučuje nastavit teplotu povrchu tištěné vrstvy v řádu několika stupňů celsia pod teplotou tání nebo skelného přechodu sintrovaného polymeru. Menší rozdíl teplot tiskového povrchu a skelného přechodu nebo teploty tání vede k vyšší hmotnosti a míře slinutí tablet vyrobených ze stejných prášků.<sup>4,19,28</sup>

#### Rychlost laseru

Rychlost laseru se dle literatury jeví jako hlavní proměnná při tisku tablet s rozdílnými vlastnostmi.<sup>19</sup> Laser předává energii materiálu a z jeho rychlosti (SS), výkonu (LP), síly tištěné vrstvy (LS) a vzdálenosti drah (HS) lze vypočítat množství energie (ED) předané na jednotku objemu sintrovaného materiálu<sup>4</sup> (rovnice (1)). Vyšší množství energie vede k silnějšímu spečení vrstev. Důsledkem toho je nárůst hmotnosti tablet, protože dojde ke snížení počtu pórů a tablety jsou vytvořeny z většího množství prášku. Roste také pevnost tablet a jejich doba rozpadu.<sup>19</sup> U každého prášku je nutné najít vhodnou rychlost laseru, která bude kompromisem mezi pevností, rozpadavostí a hmotností tablet.<sup>4</sup>

$$ED = \frac{LP}{SS \times LS \times HS} \quad (1)$$

## Vzdálenost drah laseru

Vzdálenost drah laseru od sebe ovlivňuje množství předané energie laserem do sintrované vrstvy prášku. Menší vzdálenost drah vede k vzrůstu energie dodané laserem do jednotky objemu slinutého prášku dle Rovnice (1). Jak bylo popsáno v předchozím odstavci větší množství energie vede k vyšší hmotnosti, pevnosti a delší době rozpadu vytištěných tablet.

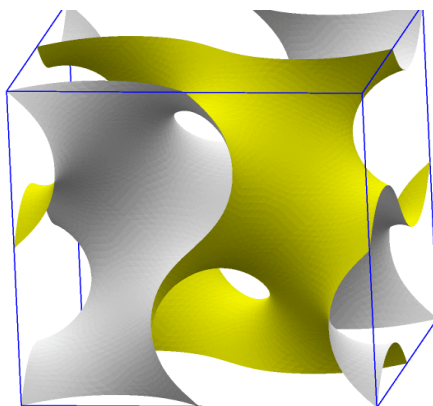
## Výška tištěné vrstvy

Výška tištěné vrstvy je jeden z nastavitelných parametrů tisku. Nižší vrstva zvyšuje homogennost tištěných tablet, neboť dojde k lepší distribuci přijaté energie a rovnoměrnějšímu slinutí materiálu. U vyšších vrstev může dojít ke slinutí povrchu vrstvy a teplo neprojde do nižších vrstev, což může vést k nedokonalému spojení s předchozí vrstvou a víčkování.<sup>4</sup> Pro vytvoření tenčích vrstev je nutné mít prášek s velmi dobrou sypností, aby docházelo k rovnoměrnému převrstvení.

## 5.3.8 Struktura tablet

### 5.3.8.1 Vnější struktura

Metoda 3D tisku umožňuje vytvářet tablety rozdílných tvarů a vnitřních struktur. Jemnost a množství detailů závisí na rozlišovacích schopnostech tiskárny a metodě tisku.<sup>19</sup> Pomocí SLS metody lze vytvořit i poměrně komplexní struktury, které mohou ovlivnit hmotnost, rozpadavost a pevnost produktů. Například pomocí programu Flatt Pack<sup>®</sup> lze vytvořit speciální strukturu tištěného produktu tzv. „gyroidní síť“<sup>29</sup> (Obrázek č. 2).



Obrázek č. 2: Struktura gyroidní sítě<sup>29</sup>

Tato struktura umožňuje vytvoření struktury plné prázdných míst s velikým povrchem, který umožní rychlejší rozpad produktů po kontaktu s rozpouštědlem v porovnání s tabletami klasických tvarů.<sup>30</sup> Díky možnosti vytvářet složité struktury je možné kombinovat různé vlastnosti do jedné tablety, lze vytvořit vícevrstevnou tabletu, která bude kombinací „gyroidní sítě“ a klasické cylindrické tablety. Takto vrstvená tableta umožní řízené uvolňování aktivních látek z lékové formy přesně podle potřeb daného pacienta. Mezi další možnosti vnějšího tvaru tablet je možné zařadit mini tabletky, jejichž průměr nemusí překročit 2 mm nebo tablety libovolných tvarů a velikostí.<sup>19</sup> Díky vysokému rozlišení této metody je možné na tablety umístit i písmena pro jejich lepší identifikaci – například znaky Braillova písma.<sup>31</sup>

### **5.3.8.2 Vnitřní struktura – porozita**

Vnitřní struktura a vlastnosti nejsou definovány jen vnějším tvarem. Vnitřní struktura je do velké míry ovlivněna nastavením parametrů tisku. Například rychlost laseru může ovlivnit velikost, množství a distribuci pórů tím, že ovlivňuje slinutí částic.<sup>4,19,32</sup> Vliv rychlosti laseru na porozitu byl již popsán ve člancích i mimo farmaceutické použití.<sup>33</sup> Porozita může být změřena pomocí heliové pyknometrie, rtuťové porozimetrie, nukleární magnetickou rezonancí, tomograficky a dalšími metodami. Póry můžeme rozdělit na uzavřené a otevřené. Otevřené póry jsou propojené s vnějším prostředím kanálky což umožňuje prostup vnějšího média do vnitřních struktur výtisku a tím i jeho rychlejší rozpad. Otevřené póry vznikají nedokonalým slinutím částic materiálu k sobě. Uzavřené póry naopak neumožňují rychlejší rozpad tablety, protože k nim nemá vnější médium přístup. Vznikají při přehřátí materiálu často jako dutinky naplněné uvolněnou párou z prášku. Pro okamžitý rozpad a uvolnění léčivé látky je vysoká porozita jeden z klíčových faktorů. U lékových forem, kde nedochází k rozpadu (například nerozpustná matrice obsahující LL), je porozita také důležitá. Umožňuje proniknutí vnějšího média k léčivé látce.<sup>19</sup> Vliv porozity na uvolňování léčivé látky byl předmětem mnoha studií. Například pan Leong<sup>34</sup> se ve své práci pokusil vytvořit tablety s řízeným uvolňováním pomocí modifikace rychlosti a energie laseru. Výsledkem práce bylo zjištění, že vyšší množství energie dodané sintrovanému materiálu vedlo k užším vnitřním pórům a díky horší přístupnosti rozpouštědla do vnitřních částí tablety také k prolongovanému uvolňování aktivní látky. V práci byl také popsán lineární vztah mezi porozitou

a energií laseru. Tato lineární závislost nebyla konzistentní při změně rychlosti laseru. Jako další z faktorů ovlivňujících porozitu lze považovat teplotu tiskové plochy. Ostatní studie prokázaly nepřímou úměru mezi teplotou tiskového povrchu a pórovitostí.<sup>19</sup> Výslednou porozitu ovlivňuje také vlastnost polymeru zvaná index toku taveniny, dále jen MFI. Přidané látky s vysokým MFI vedly k více hustým a slinutějším strukturám s nižší porozitou. Porozitu také ovlivňuje velikost částic prášku. Menší částice prášku mají větší povrchovou plochu oproti obsahu, a tak tvoří přirozeně slinutější směs oproti větším částicím. Porozitu také zvyšuje příměs látek, které se neroztaví při sintrovacím procesu a vytvoří tak přirozené prázdné oblasti mezi neslinutými částicemi s vyšším výskytem pórů. Z toho vyplývá, že větší množství pórů vede k rychlejšímu rozpadu tablety. Poté co se léková forma rozpadne na malé částice dojde ke zvýšení povrchové plochy léčivé látky, která může interagovat s rozpouštědlem a přecházet do něj. Tím je velmi urychlena disoluce léčivé látky bez ohledu na to, jestli je mechanismus uvolňování léčivé látky erozní nebo difusní.<sup>19,21,25</sup>

### **5.3.8.3 Vliv struktury na mechanické vlastnosti tablet**

Doba rozpadu souvisí s porozitou, jak bylo popsáno v předchozím odstavci. Základním determinantem určující mechanické vlastnosti sintrovaných produktů je energie předaná laserem jednotce objemu sintrovaného prášku.<sup>4,19</sup> Tuto hodnotu lze měnit úpravou rychlosti laseru, vzdáleností jednotlivých drah laseru, zvýšením absorpance prášku, změnou síly laseru. Intenzitu sintrování lze také upravit teplotou tiskové plochy. Obecně platí, že vyšší množství energie předané jednotce objemu prášku vede k produktům s vyšší hmotností a mechanickou pevností.<sup>4</sup> Vliv na výslednou pevnost mají i některé pomocné látky. Například laktóza vede ke snížení výsledné pevnost a MCC naopak pevnost zvyšuje.<sup>19</sup> To samé platí i u léčiv inkorporovaných do lékové formy. Například ibuprofen<sup>35</sup> pevnost zvyšuje, zatímco fluoruracil<sup>36</sup> snižuje. Nezanedbatelný vliv na pevnost má i velikost částic prášku. Částice o menší velikosti poskytují pevnější výsledný produkt než částice větší velikosti.<sup>4,19</sup> Pro ODT formy není stanovena minimální pevnost tablet. Je tedy důležité najít kompromis mezi rozpadavostí a pevností.

## 6 Experimentální část

### 6.1 Použité suroviny

#### **Kollidon® VA64**

Kopolymer – polyvinylpyrrolidon-vinyl acetát

Číslo šarže: 88243624UD použito ve formulacích: F1 až F9

98018275LO použito ve formulacích: F10 až F12

Výrobce: BASF SE, Ludwigshafen, Německo

#### **Candurin® Gold Sheen**

Metalické barvivo obsahující oxid titaničitý, oxidy železa a hlinitokřemičitan draselný.

Číslo šarže: W200413X08 použito ve formulacích: F1, F4,

W220046X08 použito ve formulacích: F5, F6

Výrobce: Merck KGaA, Darmstadt, Německo

#### **Candurin® NXT Ruby Red**

Metalické barvivo obsahující oxidy železa a oxid křemičitý.

Číslo šarže: W190319X24

Výrobce: Merck KGaA, Darmstadt, Německo

#### **Candurin® Brown Amber**

Metalické barvivo obsahující oxidy železa a hlinitokřemičitan draselný.

Číslo šarže: WW200375X17

Výrobce: Merck KGaA, Darmstadt, Německo

### **Prosolv® ODT G2**

Koprocessované suché pojivo obsahující mikrokrystalickou celulózu, mannitol, fruktózu, krosповidon a koloidní oxid křemičitý.

Číslo šarže: Q2D5A017

Výrobce: JRS PHARMA Gmbh & Co.KG, Rosenberg, Německo

### **Prosolv SMCC® 90**

Koprocessovaná silicifikovaná mikrokrystalická celulóza.

Číslo šarže: P9S3047

Výrobce: JRS PHARMA Gmbh & Co.KG, Rosenberg, Německo

### **Kollidon® CL**

Krosповidon.

Číslo šarže: 58887675L0

Výrobce: BASF SE, Ludwigshafen, Německo

### **Pearlitol 100 SD-Mannitol**

Sprejově sušený mannitol.

Číslo šarže: 808127

Výrobce: Roquette, Lestrem, Francie

### **Parteck®M100 Mannitol**

Mannitol.

Číslo šarže: MP22005494224

Výrobce: Merck KGaA, Darmstadt, Německo

## **Paracetamol**

Číslo šarže: 71403022

Dodavatel: Dr. Kulich Pharma s.r.o., Hradec Králové, Česká republika

## **6.2 Použité přístroje a zařízení**

### **Sintratec kit (Obrázek č.1)**

3D tiskárna pracující na principu selektivního laserového sintrování.

Výrobce: Sintratec AG, Brugg, Švýcarsko

### **3 D mísící zařízení Turbula® typ T 2 F**

Přístroj sloužící k mísení práškových směsí v uzavřené nádobě umístěné a uchycené v držáku pomocí gumových napínačů. Přístroj umožňuje nastavení intenzity míchání v rozmezí 23-101 kmitů za minutu a možnost nastavení doby míchání.

Výrobce: Willi A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Švýcarsko

### **Víceúčelové zařízení ERWEKA AR-401 s mísící krychlí**

Přístroj poskytuje možnost připojení rozdílných nástavců pro různé použití. Připojena byla mísící krychle pro přípravu tiskového prášku. Na přístroji lze nastavit počet otáček.

Výrobce: ERWEKA GmbH, Langen, Německo

### **Přístroj pro měření zdánlivých objemů ERWEKA SVM 102**

Přístroj se používá k měření zdánlivých objemů. Po připevnění odměrného válce se nastaví počet sklepnutí a přístroj je automaticky provede. Odečet setřeseného objemu se provádí vizuálně.

Výrobce: ERWEKA GmbH, Langen, Německo



### **Přístroj pro měření sypnosti ERWEKA GTB**

Přístroj se využívá k měření tokových vlastností sypkých látek. Lze použít násypky s různými průměry otvoru. (10, 15, 25 mm)

Výrobce: ERWEKA GmbH, Langen, Německo

### **Přístroj pro měření doby rozpadu ERWEKA ZT 301**

Přístroj se využívá k měření doby rozpadu tablet ve vodní lázni. Lze nastavit teplotu, na kterou se přístroj temperuje. Tablety se vkládají do košíčku tvořeného šesti trubicemi, který se následně vertikálně pohybuje v kádince umístěné v temperované kapalině.

Výrobce: ERWEKA GmbH, Langen, Německo

### **Digitální analytické váhy AND HR-120**

Maximální váživost 120 g, citlivost 0,1mg.

Používány k vážení hmotnosti tablet.

Výrobce: A&D Company Limited, Japonsko

### **Digitální analytické váhy MXX-2001**

Maximální váživost 200 g, citlivost 0,1g.

Používány k navažování složek a zjišťování setřesné hustoty.

Výrobce: Denver Instrument GmbH, Göttingen, Německo

### **Digitální analytické váhy Kern 440-47**

Maximální váživost 1200 g, citlivost 0,1g.

Používány k navažování složek.

Výrobce: KERN & SOHN GmbH, Baliingen, Německo

### **Digitální analytické váhy Kern 573**

Maximální váživost 6500 g, minimální váživost 5 g, citlivost 0,1g.

Používány k navažování složek prášku.

Výrobce: KERN & SOHN GmbH, Baliingen, Německo

### **Analytický síťovací stroj RETSCH AS 200**

Přístroj pro vlhké i suché síťování s nastavitelným časovačem a amplitudou vytvářející 3D pohyb. Přístroj byl použit při recyklaci prášků.

Výrobce: Retsch GmbH, Haan, Německo

### **Přístroj pro měření destrukční síly a rozměrů tablet – Tablet Tester 8M**

Přístroj po vložení tablety měří její průměr, výšku a destrukční sílu. Pracuje na principu dvou čelistí, mezi které je vložena tableta. Jedna z čelistí je pohyblivá a pohybuje se směrem k druhé stacionární čelisti.

Výrobce: Dr. Schleuniger Pharmatron, Thun, Švýcarsko

### **Laserový difraktometr Mastersizer 3000**

Přístroj stanovuje distribuci velikosti částic pomocí laserové difrakce. Lze použít suchou a mokrou celu. Rozsah měření je 10 nm-3,5 mm.

Výrobce: Malvern Instruments, Malvern, Velká Británie

### **Diferenciální skenovací kalorimetr Netzsch DSC 200 F3 Maia**

Přístroj slouží ke zkoumání tepelných vlastností materiálu. Byl použit ke zjištění skelných přechodů polymerů a jejich směsí. Rozsah teplot 170–600 °C

Výrobce: NETZSCH Premier Technologies, Exton, USA

### **Digitální mikrováha Radwag MYA 5,4Y**

Maximální váživost 5,5g, citlivost 1µg.

Váha byla použita pro vážení vzorků pro DSC.

Výrobce: RADWAG, Radom, Polsko

### **Heliový pyknometr AccuPyc 1340**

Přístroj se používá pro zjištění hustoty prášků i pevných objektů. Přístroj kalibrován pomocí standartu 10 cm<sup>3</sup> od společnosti AccuPyc a byl použit pro zjištění hustoty tablet.

Výrobce: Micrometrics, Norcross, Spojené státy americké

## **6.3 Postup práce**

Složení formulací (Tabulka č. 1) a parametrů tisku bylo nastavováno dle literatury a výsledků předchozího tisku. Prvním krokem tisku bylo mísení prášku pro sintrování pomocí zařízení Turbula<sup>®</sup> typ T 2 F. Pro formulace F8 a F9 byla z důvodu nedostupnosti zařízení použita mísící krychle ERWEKA AR-401. Z namíchané formulace byla část prášku odebrána pro analýzu distribuce velikosti částic pomocí přístroje Mastersizer 3000 a vyhodnocena softwarem Mastersizer. Malá část vzorku byla z počátku experimentu použita pro ověření teploty skelného přechodu skenovacím kalorimetrem Netzsch DSC 200 F3 Maia připojenému k počítači a vyhodnocena softwarem Netzsch Proteus Thermal analysis. Tím byla prozkoumána možnost recyklace použitých prášků a změna skelného přechodu opakovaným ohřevem při tisku. U všech připravených formulací byla provedena zkouška na sypnou a setřesnou hustotu pomocí přístroje ERWEKA SVM 102. Testována byla také sypnost prášků obsahujících FS pomocí přístroje ERWEKA GTB. Prášková směs byla následně použita pro tisk tablet 3D tiskárnou Sintratec Kit ovládanou softwarem Sintratec Central. Po tisku byly tablety očištěny pomocí štětců. Po očištění byly tablety splňující základní požadavky na tvar a pevnost uloženy v označených Petriho miskách a skladovány v exikátoru. Vzorky tablet z vybraných šarží byly odeslány na nasnímání

pomocí elektronového mikroskopu pro ověření struktury. Z každé tisknuté formulace bylo náhodně vybráno 20 tablet a následně s nimi byla provedena zkouška hmotnostní stejnoměrnosti. Poté bylo s potřebným množstvím tablet provedeno nedestruktivní stanovení hustoty tablet pomocí heliového pyknometru AccuPyc 1340. Tablety byly podrobeny také destruktivním zkouškám. Konkrétně u deseti tablet byla zjišťována radiální pevnost prostřednictvím měření destrukční síly přístrojem Tablet Tester 8M. Další zkouškou byla zkouška doby rozpadavosti u šesti tablet v temperované vodní lázni pomocí přístroje ERWEKA ZT 301. Zbytek tablet byl opět uložen v exsikátoru. Všechna výstupní data byla přesunuta do tabulkového softwaru Microsoft Excel a poté statisticky vyhodnocena.

### **6.3.1 Příprava prášků pro tisk**

Prášek pro tisk byl připravován standardním stupňovitým mísením v zařízení Turbula<sup>®</sup>. Vždy bylo najednou připraveno 400 g prášku. Procentuální zastoupení jednotlivých látek je uvedeno v Tabulce č. 1.

#### **Příprava formulací F1, F2 a F3**

Nejprve bylo odváženo potřebné množství Kollidonu<sup>®</sup> VA64 a umístěno do uzavíratelné šroubovací nádoby společně s potřebným množstvím barviva Candurin<sup>®</sup>. Poté byl prášek mísen v zařízení Turbula<sup>®</sup> při intenzitě míchání 49 kmitů za minutu po dobu 5 minut. Poté byl prášek ručně přesítován přes síto o průměru ok 500  $\mu\text{m}$ . Následně byl prášek opět promísen v zařízení Turbula<sup>®</sup> po dobu 2 minut při 49 kmitech za minutu.

#### **Příprava formulací F4 až F9**

Nejprve bylo odváženo potřebné množství Kollidonu<sup>®</sup> VA64 a umístěno do uzavíratelné šroubovací nádoby společně s potřebným množstvím PODT. Směs byla následně mísená po dobu 3 minut při 49 kmitech v zařízení Turbula<sup>®</sup>. Poté bylo ke směsi přidáno potřebné množství barviva Candurin<sup>®</sup> Gold Sheen nebo Ruby Red. Následně byl prášek mísen v zařízení Turbula<sup>®</sup> při intenzitě míchání 49 kmitů za minutu po dobu 2 minut. Poté byl prášek ručně přesítován přes síto o průměru ok 500  $\mu\text{m}$ . Následně byl prášek opět promísen v zařízení Turbula<sup>®</sup> po dobu 2 minut při 49 kmitech za minutu.

## Příprava formulací F10 až F12

Nejprve bylo odváženo potřebné množství Kollidonu<sup>®</sup> VA64 a umístěno do uzavíratelné šroubovací nádoby společně s určeným množstvím fyzikální směsi. Směs byla následně mísená po dobu 3 minut při 49 kmitech v zařízení Turbula<sup>®</sup>. Následně bylo přidáno potřebné množství látky Kollidon<sup>®</sup> CL a ve formulaci F12 také odpovídající množství modelového léčiva. Směs byla mísená po dobu 2 minut při 49 kmitech v zařízení Turbula<sup>®</sup>. Poté bylo ke směsi přidáno potřebné množství barviva Candurin<sup>®</sup> Ruby Red. Následně byl prášek mísen v zařízení Turbula<sup>®</sup> při intenzitě míchání 49 kmitů za minutu po dobu 2 minut. Poté byl prášek ručně přesítován přes síto o průměru ok 500 µm. Následně byl prášek opět promísen v zařízení Turbula<sup>®</sup> po dobu 2 minut při 49 kmitech za minutu.

Příprava fyzikální směsi (FS), která nahrazovala nedostupný PODT probíhala odvážením všech potřebných složek a jejich umístěním do uzavíratelné šroubovací nádoby. Následně byla směs mísená po dobu 3 minut v zařízení Turbula<sup>®</sup> při 49 kmitech za minutu. Fyzikální směs obsahovala 5 % Kollidon<sup>®</sup> CL, 30 % Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 a 65 % manitolu. (Parateck<sup>®</sup> nebo Pearlitol<sup>®</sup> dle formulace)

Pro formulace F8 a F9 byla z důvodu nepřítomnosti mísícího zařízení Turbula<sup>®</sup> použita pro přípravu mísící krychle, připevněná na přístroji ERWEKA AR-401. Přístroj byl nastaven na ekvivalentní rychlostní stupeň míchání, odpovídající 49 kmitům za minutu u zařízení Turbula<sup>®</sup>.

Tabulka č. 1: Složení jednotlivých formulací [% w/w]

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Kollidon <sup>®</sup> VA64	97	97	97	77	57	37
Candurin <sup>®</sup> Gold Sheen	3	-	-	3	3	3
Candurin <sup>®</sup> NXT Ruby Red	-	3	-	-	-	-
Candurin <sup>®</sup> Brown Amber	-	-	3	-	-	-
Prosolv <sup>®</sup> ODT	-	-	-	20	40	60
Fyzikální směs 1	-	-	-	-	-	-
Fyzikální směs 2	-	-	-	-	-	-
Kollidon <sup>®</sup> CL	-	-	-	-	--	-
Paracetamol	-	-	-	-	-	-

*Pokračování Tabulky č. 1 z předchozí strany*

	F7	F8	F9	F10	F11	F12
Kollidon® VA64	77	57	37	73	54	49
Candurin® Gold Sheen	-	-	-	-	-	-
Candurin® NXT Ruby Red	3	3	3	3	3	3
Candurin® Brown Amber	-	-	-	-	-	-
Prosolv® ODT	20	40	60	-	-	-
Fyzikální směs 1	-	-	-	20	-	-
Fyzikální směs 2	-	-	-	-	40	40
Kollidon® CL	-	-	-	4	3	3
Paracetamol	-	-	-	-	-	5

**Fyzikální směs 1** obsahovala 5 % Kollidon® CL, 30 % Prosolvu® SMCC 90 a 65 % mannitolu – Pearlitol® 100.

**Fyzikální směs 2** obsahovala 5 % Kollidon® CL, 30 % Prosolvu® SMCC 90 a 65 % mannitolu – Parteck®M100

### 6.3.2 Hodnocení prášku pro tisk

Po smísení směsi bylo odebráno potřebné množství prášku pro následující zkoušky.

#### 6.3.2.1 Laserová difrakce

Měření laserové difrakce probíhalo na přístroji Mastersizer 3000 v cele pro suché měření. Přístroj byl ovládán firemním softwarem Malvern Mastersizer. Parametry měření byly nastaveny následovně: Tvar částic nesférický, refraktivní index nastaven na 1,4<sup>37</sup>; absorpční index na 0,010. Poté byla provedena inicializace a měření rušení pozadí. Následně byl vložen vzorek formulace, odebraný na špičku lžičky ze středu lahvičky s práškem určeným k měření, do automatického dávkovače. Software provedl vyhodnocení distribuce velikosti částic ve vzorku. Byla vždy provedena tři měření a výsledkem pro danou formulaci byl průměr těchto tří měření.

### 6.3.2.2 DSC

Při tomto zkoumání tepelných vlastností materiálu byl postup práce následující. Nejprve byla pomocí přesných vah Radwag MYA 5,4Y zvážena hmotnost hliníkových kelímků s víčky s přesností na šest desetinných míst gramu. Hmotnost byla zaznamenána. Do kelímku bylo následně naváženo  $6 \pm 3$  mg testovaného prášku. Do víčka kelímku byl pomocí ostré jehly vytvořen malý otvor. Kelímek byl opatřen víčkem a na ručním lisu uzavřen a poté zvážen. Díky známé hmotnosti prázdného kelímku byla vypočtena přesná hmotnost prášku uvnitř kelímku. Samotné měření probíhalo s referenčním (slepým) vzorkem ve formě zváženého prázdného kelímku a s připraveným vzorkem. Do softwaru ovládajícího měření byly zadány následující informace: hmotnost referenčního kelímku, hmotnost prázdného kelímku, hmotnost měřeného vzorku, korekce měření a volba teplotního programu. Výstupem měření byly termogramy, který byly následně vyhodnoceny za použití softwaru Netzsch Proteus Thermal analysis pro určení teploty skelného přechodu měřené směsi. Tato zkouška byla dělána u recyklovaného prášku pro ověření jeho znouvupoužitelnosti a posunu bodu skelného přechodu. Měření probíhalo u formulace F1 a F4. Nejprve byla stanovena teplota skelného přechodu u čerstvě připravené směsi a poté u směsi, která prošla procesem tisku. Měření DSC provedla Mgr. Thao Tranová.

### 6.3.2.3 Měření sypnosti prášku

K tomuto měření byl použit přístroj ERWEKA GTB. Sypnost byla měřitelná pouze u formulací obsahujících FS. Ostatní formulace byly neměřitelné. Průběh měření spočíval v naplnění násypky práškem a zvážením prášku, který se prosypal skrze otvor o průměru 10 mm za dobu 10 s. Vždy bylo provedeno 5 měření a výsledkem byl jejich průměr.

### 6.3.2.4 Měření zdánlivých objemů a hustot, HP a IS

Na začátku měření bylo do odměrného válce volně nasypáno 50 ml ( $V_0$ ) měřeného prášku. Byla zvážena hmotnost válce a zjištěna hmotnost volně nasypaného prášku ( $m$ ). Z těchto údajů byla pomocí vzorce (2) vypočítána sypná hustota. Následně byl

odměrný válec uchycen do přístroje ERWEKA SVM 102. Po nastavení a spuštění přístroje provedlo sklepávací zařízení 1250 sklepnutí. Poté byl odečten setřesný objem prášku ( $V_f$ ) a podle vzorce (3) byla vypočtena setřesná hustota měřeného prášku. Pro každou formulaci bylo měření obou parametrů provedeno třikrát.<sup>38</sup> Z vypočtené sypné a setřesné hustoty byl vypočítán Hausnerův poměr a index stlačitelnosti pomocí rovnic (4) a (5). Dále byl tok prášku vyhodnocen podle následující Tabulky č. 2.

$$\rho_{\text{sypná}} = \frac{m}{V_0} \quad (2)$$

$$\rho_{\text{setřesná}} = \frac{m}{V_f} \quad (3)$$

$$\text{Hausnerův poměr} = \frac{\rho_{\text{setřesná}}}{\rho_{\text{sypná}}} \quad (4)$$

$$\text{Index stlačitelnosti} = 100 * \frac{\rho_{\text{setřesná}} - \rho_{\text{sypná}}}{\rho_{\text{setřesná}}} \quad (5)$$

Tabulka č. 2: Stupnice toku prášku<sup>39</sup>

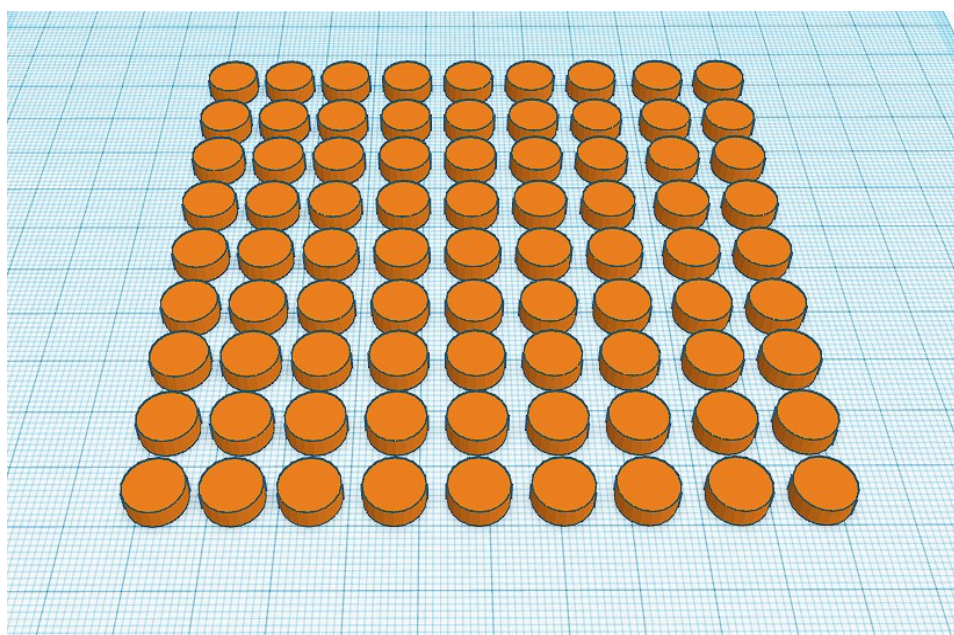
Index stlačitelnosti [%]	Charakter toku	Hausnerův poměr
1-10	Výborný	1,00 - 1,11
11-15	Dobrý	1,12 - 1,18
16-20	Přiměřený	1,19 - 1,25
21-25	Průměrný	1,26 - 1,34
26-31	Špatný	1,35 - 1,45
32-37	Velmi špatný	1,46 - 1,59
> 38	Velmi, velmi špatný	> 1,60

### 6.3.3 Tisk tablet

Přípravě tisku předcházela optimalizace tiskového procesu. Během této optimalizace byla tiskárna servisně kalibrována a diagnostikována. Následně byly servisní poznatky převedeny do praxe a tiskový proces dle nich upraven. Tisku



samotnému předcházela příprava stereolitografického modelu pomocí volně dostupného softwaru Tinkercad<sup>40</sup>. Pro tisky č.1 až č. 6 se jednalo o model obsahující 49 tablet umístěných v jedné rovině. Tablety měly průměr 7 mm a výšku 2 mm. Pro tisk č. 8 byl vytvořen model obsahující 64 tablet s průměrem 9 mm a výškou 2 mm. Pro tisky č. 9 až č. 29 byl připraven model (Obrázek č. 3) obsahující 81 tablet s průměrem 9 mm a výškou 3 mm. Jaký model byl použit pro daný tisk je možné najít v Tabulce č. 4.



Obrázek č. 3: Tiskový model pro 81 tbl. v prostředí programu Tinkercad

Před zahájením tisku byl zásobní prostor pro prášek naplněn formulací zmíněnou v Tabulce č. 4 v dostatečném množství. Tiskový prostor byl pro úsporu materiálu naplněn odpadním, již použitým práškem z předchozích formulací, na který se během automatické přípravy k tisku navrstvil prášek nový, vhodný pro tisk. Počínaje tiskem č. 6 byla do tiskového prostoru vložena hliníková krabička rozměrů 13 x 13 x 2,5 cm (Obrázek č. 5) za účelem snížení množství prášku potřebného pro tisk a tím došlo i k úspoře materiálu a optimalizaci tiskového procesu.

Po naplnění tiskárny a rovnoměrném zahlázení tiskového povrchu byla tiskárna uzavřena, zapnuta a pomocí softwaru Sintratec Central ovládána z přilehlého PC.

V tomto softwaru byl vybrán a umístěn model na virtuální tiskovou plochu. Dále byly nastaveny parametry drah laseru pro jednotlivé tisky. (Tabulka č. 3)

*Tabulka č. 3: Nastavení parametrů drah laseru pro jednotlivé tisky*

Parametry	Tisk		
	1	2	3 až 28
„Perimeter offset“	200	50	100
„Hatching offset“	100	100	100
„Hatching spacing“	100	50	75
„Number of perimeters“	1	3	3

Výška vrstev a rychlost laseru byla nastavena pro tisky rozdílně jak je možné vidět v Tabulce č. 4. Teplota komory byla nastavena pro všechny tisky na 80 °C a teplota tiskového povrchu na 100°C. Poté byl tisk zahájen. Tiskárna nejprve provedla automatické nahřátí komory, poté úpravu tiskového povrchu a následně tisk. Po skončení tisku převrstvila tiskárna práškem hotové tablety. V případě tisků č. 21 až č. 27 se přešlo na inovativní způsob, kdy po převrstvení hotových tablet následoval ihned další tisk o jiných parametrech než tisk předchozí. Díky tomu došlo k úspoře materiálu i času. Po skončení tisku a převrstvení tablet tiskárna automaticky ochladila vnitřek komory. Po otevření komory byly tablety vyjmuty z prášku pomocí karty, štětce a lžičky. Následně byly položeny na síto a očištěny ručně štětcem od přebytečného prášku a uloženy do Petriho misky a exsikátoru.

Tabulka č. 4: Použité formulace, rychlosti laserů, výšky vrstev a velikosti tablet u jednotlivých tisků

Tisk	Formulace	LS [mm/s]	LH [μm]	Velikost tablety [d x h; mm]
1	F1	200	100	7 x 2
2	F1	50	200	7 x 2
3	F1	125	400	7 x 2
4	F2	125	400	7 x 2
5	F3	125	400	7 x 2
6	F1	87	400	7 x 2
7	F2	140	500	9 x 2
8	F1	140	500	9 x 3
9	F4	140	500	9 x 3
10	F5	140	500	9 x 3
11	F6	140	500	9 x 3
12	F2	140	500	9 x 3
13	F7	140	500	9 x 3
14	F8	140	500	9 x 3
15	F9	140	500	9 x 3
16	F7	100	500	9 x 3
17	F7	160	500	9 x 3
18	F2	80	500	9 x 3
19	F2	100	500	9 x 3
20	F10	80	500	9 x 3
21	F10	100	500	9 x 3
22	F11	80	500	9 x 3
23	F11	90	400	9 x 3
24	F11	100	400	9 x 3
25	F11	120	400	9 x 3
26	F11	140	400	9 x 3
27	F11	95	400	9 x 3
28	F12	90	400	9 x 3
29	F12	100	400	9 x 3

### 6.3.4 Hodnocení vlastností tablet

Tablety byly po vyjmutí z tiskárny očištěny a uloženy v Petriho misce v exsikátoru. Poté byly testovány v následujících zkouškách.

#### 6.3.4.1 Zkouška hmotnostní stejnoměrnosti tablet

Hmotnostní stejnoměrnost byla vždy měřena pro 20 náhodně vybraných tablet z jednoho tisku. Tablety byly jednotlivě váženy na váhách AND HR-120 s přesností na 4 desetinná místa gramu. Při vyšším oděru některých tablet byla váha vždy

po zvážení jedné tablety očištěna od uvolněného prášku a vytárována pro zachování maximální přesnosti měření. Hmotnost tablet byla zaznamenána. Výsledkem zkoušky byla průměrná hmotnost dvaceti tablet se směrodatnou odchylkou. Následně byla vypočítána odchylka od průměrné hmotnosti dvaceti tablet a bylo konstatováno, zdali jsou odchylky v normě stanovené lékopisnou zkouškou hmotnostní stejnoměrnosti pevných jednodávkových lékových forem.<sup>41</sup>

#### 6.3.4.2 Radiální pevnost tablet

Síla potřebná k rozdrčení tablety byla měřena přístrojem Tablet Tester 8M. Přístroj je tvořen ze dvou nerezových čelistí, přičemž se jedna pohybuje proti druhé. Mezi ně je vložena měřená tableta. Samotné měření probíhalo nejprve vložním tablety tak, aby si přístroj změřil orientační průměr tablety. Tuto hodnotu uložil a nastavil podle ní vzdálenost čelistí před každým měřením. Následovně se mezi čelisti postavila tableta tak, aby bylo možné změřit její výšku, po změření výšky se tableta mezi čelisti položila tak, aby přístroj mohl změřit její průměr. Po změření průměru došlo k automatickému měření destrukční síly. Tablety byly vždy do přístroje vloženy více slinutou stranou směrem vzhůru. Následně byl přístroj očištěn od zbytků tablety pomocí štětečku tak, aby byl připraven pro další měření. Měření probíhalo vždy pro 10 náhodně vybraných tablet a výsledky tj, výška ( $h$ ), průměr ( $d$ ) a destrukční síla ( $f$ ) byly průběžně zaznamenávány. Ze získaných dat byla podle vzorce (6) vypočtena radiální pevnost tablety ( $P$ ).<sup>42</sup>

$$P = \frac{2F}{\pi * d * h} \quad (6)$$

#### 6.3.4.3 Zkouška rozpadavosti tablet

Doba rozpadu tablet byla měřena pomocí přístroje ERWEKA ZT 301. Vodní lázeň přístroje byla vytemperována na  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Do lázně byla umístěna kádinka naplněná 800 ml destilované vody. Náhodně vybraných 6 tablet bylo umístěno do košíčku tvořeného otvory, sítím a skleněnými trubičkami. Do každé trubice byla vložena právě jedna tableta. Po zahájení měření přístroj spustil košíček s tabletami do temperované vody. V tento moment začal přístroj odměřovat čas. Košíček se ve vodním sloupci pohyboval ve vertikálním směru nahoru a dolů. Čas rozpadu byl dán propadem všech

částí tablety skrze síto. Doba rozpadu a čas rozpadu byly vizuálně odečteny a zaznamenány. Pro každou formulaci byla provedena zkouška pouze jednou. Po skončení měření byl košíček omyt a osušen stlačeným vzduchem a připraven pro další měření. Voda v kádince byla vyměněna.<sup>43</sup>

#### **6.3.4.4 Měření hustoty pyknometricky**

Hustota vytištěných tablet byla měřena pyknometricky pomocí přístroje AccuPyc 1340. Přístroj byl nejprve kalibrován pomocí kalibračního standartu dodaného s přístrojem. Poté byla měřící cela naplněna 1 cm pod okraj vytištěnými tabletami. Následně byla změřená hustota tablet vybraných tisků. Měření bylo provedeno pětkrát a výsledkem je průměr těchto měření.

## 7 Výsledky a diskuse

Cílem této práce bylo zahájení zcela nové technologie přípravy tablet na Katedře farmaceutické technologie, a to přípravy tablet metodou selektivního laserového sintrování. Jedná se o metodu 3D tisku vhodnou pro individualizaci přípravy tablet flexibilních parametrů. Nejprve bylo nutné uvést do provozu zcela nové zařízení, a to tiskárnu Sintratec Kit, na níž následná práce probíhala. Postupně byla řešena řada neznámých technických i provozních problémů, které často doprovází začátek práce na jakémkoli novém nevyzkoušeném zařízení. Jako první polymer pro práci na této tiskárně byl zvolen Kollidon<sup>®</sup> VA 64, tedy amorfnní polymer, jenž svými vlastnostmi může poskytnout matici pro tablety dispergovatelné v ústech<sup>10</sup>. Základní parametry tisku, což jsou rychlost laseru, teplota komory, teplota tiskového povrchu a nastavení drah laseru, byly nejprve testovány na samotném polymeru s 3% přídávkem barviva absorbujícího laser. Tato koncentrace je doporučena literaturou<sup>19</sup>. Důležité bylo tedy nastavení optimálních vlastností tisku zmíněných výše a optimalizace těchto parametrů vzhledem k získání tablet s vhodnými vlastnostmi směřujícími k ODT, tedy především s vyhovující dobou rozpadu, ale i hmotnostní stejnoměrnosti a pevností tablet. Dále bylo také nutné vybrat vhodné barvivo pro další práci. Po jeho výběru bylo přidáno do práškové směsi směsné suché pojivo Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 v koncentraci 20 %, 40 % a 60 %. Tyto směsi byly následně opět zpracovány do tablet a byl testován vliv množství přidané pomocné látky na proces tisku a připravené tablety. Nakonec byla vybrána vhodná formulace i parametry tisku, ale z důvodu nedostupnosti Prosolvu<sup>®</sup> ODT G2 bylo nutné formulaci změnit a místo směsného suchého pojiva použít fyzikální směs obsažených pomocných látek, a to mannitolu, mikrokrystalické celulózy a krosповidonu. Pro zkrácení doby rozpadu byl navýšen obsah krosповidonu. Fyzikální směs ovlivňovala vlastnosti tablet rozdílně než směsné suché pojivo. Následoval další problém se surovinou, a to s mannitolem, kdy nebyl dodán Pearlitol<sup>®</sup> 100 a bylo tedy nutné sehnat obdobný mannitol, kterým se stal Parteck<sup>®</sup> 100 M s lehce odlišnou sypaností. Opět byly hledány optimální parametry tisku pro dosažení vyhovujících vlastností tablet. Do finální nejlepší placebo formulace bylo zabudováno modelové léčivo a tato směs byla sintrována při neoptimálnějších nalezených podmínkách tisku. Všechny použité práškové směsi

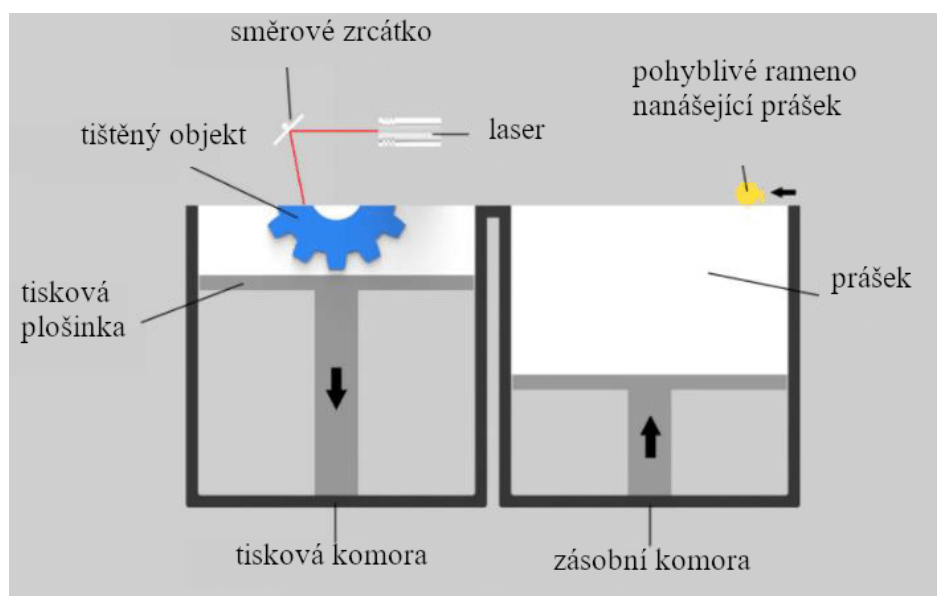
pro tisk byly předem testovány na jejich tokové vlastnosti. Výsledky práce jsou shrnuty v následujícím textu grafech a Tabulkách č. 5 až č. 26.

## 7.1 Zahájení práce s tiskárnou Sintratec Kit a otestování základních parametrů tisku

### Technické úpravy

Prvním krokem práce s tiskárnou bylo její sestavení, ať už po stránce mechanické nebo elektronické. Na tomto sestavení se podílel především PharmDr. Pavel Ondřejek, Ph.D., dále moje konzultantka Mgr. Thao Tranová a já.

Před zahájením vlastní práce byla tiskárna odeslaná do servisu za účelem kalibrace a diagnostiky stavu zařízení. Během servisních prací byla tiskárna kalibrována a diagnostika odhalila problém se senzory, které určovaly pozice tiskové a zásobní plošinky. Díky tomuto problému tiskárna vždy hlásila chybu, která přerušila tisk a nebylo možné dále pokračovat. Původně mechanické sensory byly nahrazeny magnetickými, které špatně zaznamenávaly polohu tiskové plošinky. Řešení tohoto problému bylo snadné. Tisková plošinka (Obrázek č. 4)<sup>44</sup> musela být před tiskem



Obrázek č. 4 Schéma vnitřního tiskového prostoru SLS tiskárny <sup>44</sup>

posunuta minimálně o 3,5 cm směrem dolů. Díky tomuto řešení se eliminovala chyba vzniklá senzory.

Snížením levé plošinky se nejenom vyřešil problém se senzory, ale také se zvýšila spotřeba materiálu pro každý jeden tisk a tím i jeho ekonomická náročnost. Problém jsme vyřešili operativně použitím na míru vyrobené hliníkové krabičky (Obrázek č. 6)



*Obrázek č. 5: Hliníková krabička vložená do tiskové komory*



*Obrázek č. 6: Hliníková krabička 13 cm x 13 cm x 2,5 cm*

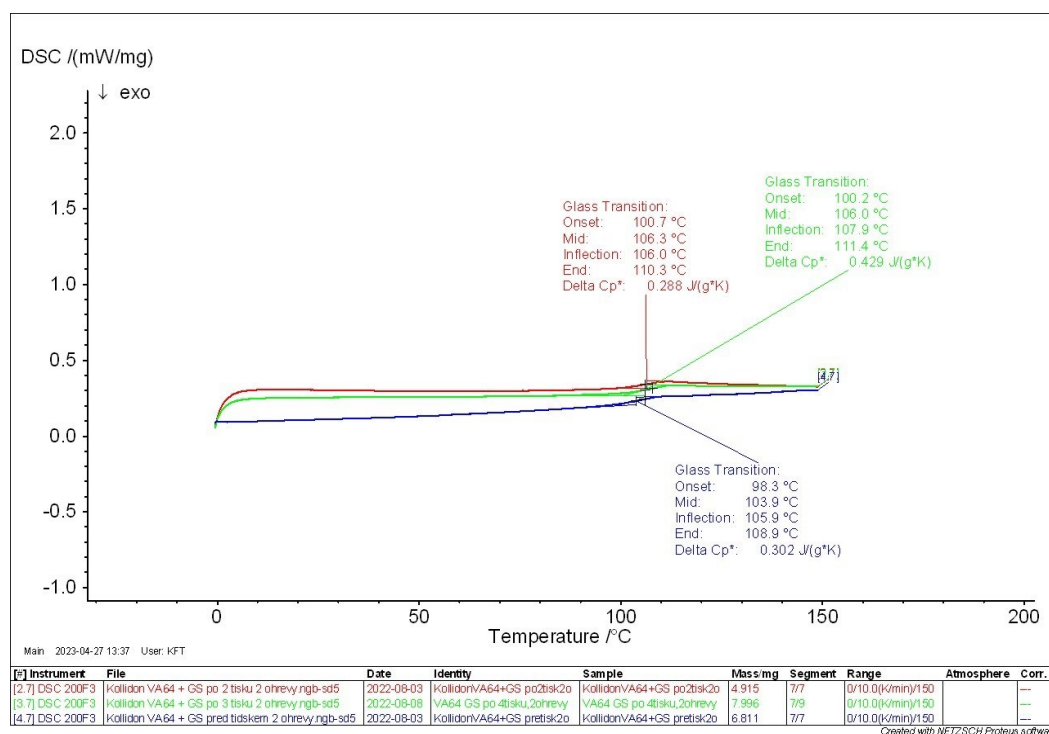
s rozměry 13 cm x 13 cm x 2,5 cm, která pasovala do tiskové komory a vyplnila prostor vzniklý snížením plošinky z předem zmíněných důvodů (Obrázek č. 5). Tímto jsme ušetřili při každém tisku 420 ml prášku. Celkově, díky této hliníkové krabičce, bylo



během experimentální části ušetřeno více než 12 litrů prášku určeného pro tisk a tím se snížila ekonomická náročnost provozu tiskárny.

## Parametry tisku

Parametry pro první tisk byly převzaty z literatury<sup>32</sup> a sloužily jako odrazový můstek k optimalizaci parametrů pro naše potřeby. Teplotu skelného přechodu našeho polymeru jsme ověřili pomocí DSC (Obrázek č. 7). Námi změřená teplota skleného přechodu se pohybovala kolem 106°C. Tato hodnota byla porovnána s informacemi uvedenými v technické dokumentaci<sup>10</sup>, kde byla uvedena teplota skleného přechodu polymeru 101°C. Na základě tohoto zjištění byla teplota komory nastavena na 80 °C a teplota tiskového povrchu prášku na 100 °C. Tyto teplotní parametry zůstaly po celou dobu experimentální části nezměněné. Nastavení drah laseru bylo provedeno dle Tabulky č. 3. Zbytek parametrů byl nastaven podle Tabulky č. 4.



Obrázek č. 7: Výsledky DSC polymeru před a po recyklaci prášku.

## Časová náročnost

Časová náročnost jednoho tisku se pohybovala kolem šesti hodin z čehož 1h a 45 min připadalo na vytemperování tiskové komory, 10 až 20 minut na přípravu

tiskového povrchu, 1 hodina na samotný tisk (model 9x9 tablet) a 2 hodiny na automatické řízené ochlazení tiskárny. Vyjmutí tablet z tiskárny a její vyčištění zabralo kolem 1 hodiny. V případě tisku ve více vrstvách, kterému je podrobněji věnován odstavec v bodě 7.5, zabrala každá další vrstva tisku jednu hodinu navíc.

Celková doba tiskového procesu se tedy v případě tisknutí 3 samostatných vrstev prodloužila až na 8 hodin. Za tuto dobu bylo ale možné získat při námi zvoleném modelu 244 tablet.

### **Vyjmutí a dočištění tablet**

Nejlepší postup pro vyjmutí tablet z tiskárny a jejich dočištění byl zvolen následovně: Nejdříve byla posunuta tisková plošina výše, aby usnadnila přístup k vytištěným tabletám, poté byl pomocí jemného štětečku odstraněn přebytečný převrstvený prášek až do obnažení horní části-tablet (Obrázek č. 8). Následně byly tablety podebrány kartou a přeneseny na síto, kde byly pomocí štětce ručně dočištěny. V potaz přišlo i dočištění tablet na síte pomocí síťovacího zařízení, ale od tohoto postupu se upustilo, protože nedosahoval takové preciznosti jako ruční čištění, byl časově náročný a hrozilo také poškození až rozpad křehkých tablet.



*Obrázek č. 8: Obnažené horní části tablet*

## První tisk

Během prvního tisku došlo k několika problémům. Při sledování tisku se ukázalo, že rameno nerovnoměrně nanáší prášek na tiskovou plochu. Podle našeho zhodnocení byl problém ve výšce vrstvy, neboť výška vrstvy 100  $\mu\text{m}$  neumožňovala dostatečný



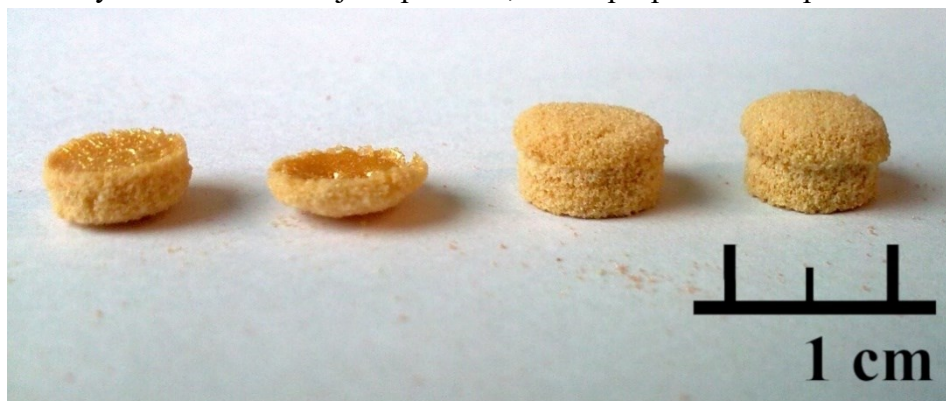
Obrázek č. 9: Tablety 1. tisk (F1)

přísun prášku ze zásobního prostoru tiskárny. Rameno jen lehce přešlo po prášku a prakticky žádný nepřesunulo na tiskovou plochu. Po vyjmutí tablet se ukázalo, že nastavené parametry nedodají dostatek energie pro vznik pevných tablet. Docházelo k rozpadu tablet už během dočištění, jak je patrné na vzhledu tablet. (Obrázek č. 9) Tyto tablety nebyly celistvé, proto u nich nebyly hodnoceny žádné další parametry.

## Druhý tisk

Cílem tohoto tisku bylo eliminovat problémy, které se projevily u prvního tisku. Myšlenka druhého tisku by se dala popsat jako vytvoření co nejpevnějších tablet, od kterých bychom pak odvozovali parametry pro další tisky. Parametry dráh laseru proto byly nastaveny podle Tabulky č. 3 tak, aby byly jednotlivé dráhy laseru blíže u sebe a ostatní parametry tisku podle Tabulky č. 4, konkrétně výška tištěné vrstvy byla nastavena na 200  $\mu\text{m}$  a rychlost laseru na 50 mm/s. Došlo tedy ke zdvojnásobení síly vrstvy za účelem odstranění problému s nanášením prášku. Ostatní parametry tisku byly nastaveny tak, aby došlo k výraznému zvýšení energie dodané laserem do jednotky objemu prášku. Došlo tedy ke čtyřnásobnému nárůstu dodané energie vypočítanému pomocí rovnice (1).

Vytištěné tablety (Obrázek č. 10) byly na dotyk pevné, ale měly zvláštní hříbkovitý tvar. Díky většímu množství dodané energie vznikaly vrstvy velmi slinutého materiálu, které se vlivem zahřátí prohnutí a vytvořily nerovný (prohnutý) povrch tablety. Toto se ukázalo jako problém, neboť při převrstvení prášku se stalo,



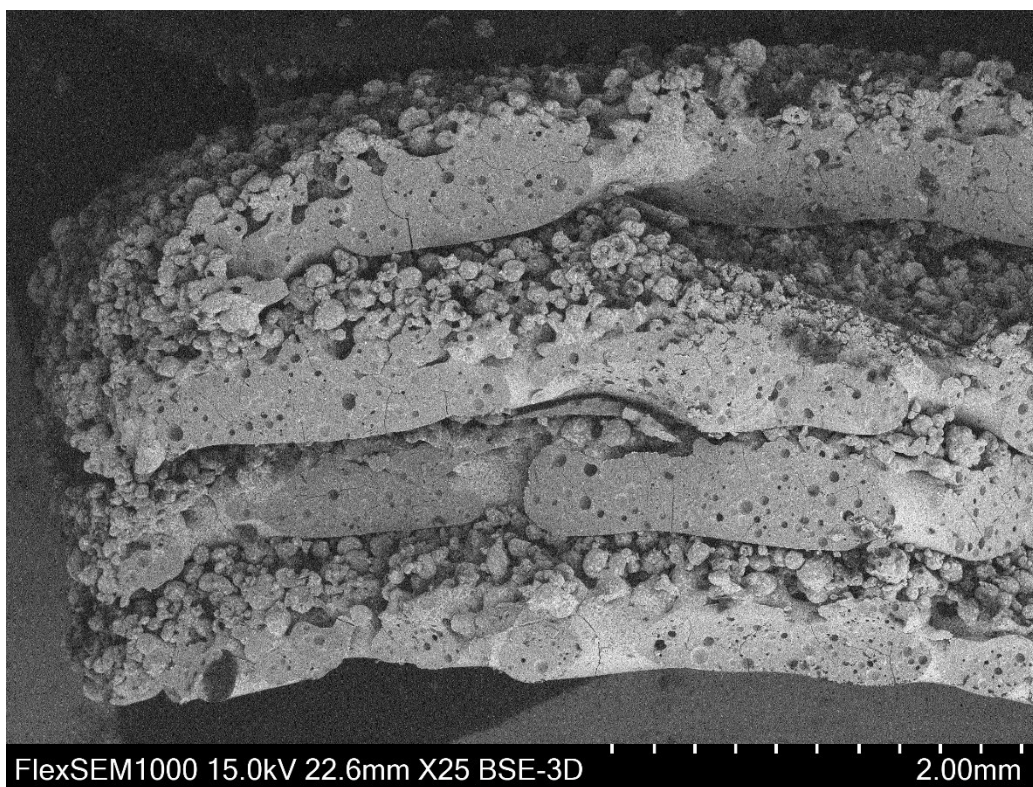
Obrázek č. 10: Tablety tisk č. 2 (F1)

že posuvné rameno zachytilo okraj tablety a poškodilo tiskový povrch. Usoudili jsme, že dodané množství energie je moc vysoké a je potřeba ho snížit. Také se během tisku vyskytl opětovný problém s vrstvením prášku, který byl experimentálně vyřešen. Průměrná hmotnost tablet dosahovala  $106,6 \pm 8,6$  mg (Tabulka č. 5), což lze považovat (pro účely naší práce) jako optimální hmotnost pro přípravu ODT s 5% obsahem léčiva.

Tabulka č. 5: Průměrná hmotnost tablet a výsledky zkoušky hmotnostní stejnoměrnosti

Tisk č.	Formulace	Ø hmotnost tablety [mg]	Počet tablet nevyhovujících zkoušce hmot. st..
1	F1	neměřeno	
2	F1	$106,6 \pm 8,6$	5

Tyto tablety byly také nesnímkovány elektronovým mikroskopem za účelem lepšího porozumění vnitřní struktury. Na snímku lomu tablety (Obrázek č. 11) můžeme pozorovat hned několik důležitých jevů. Jsou zde zřetelné velmi slinuté, málo pórovité vrstvy prášku, mezi kterými se vyskytuje prakticky neslinutý prášek.

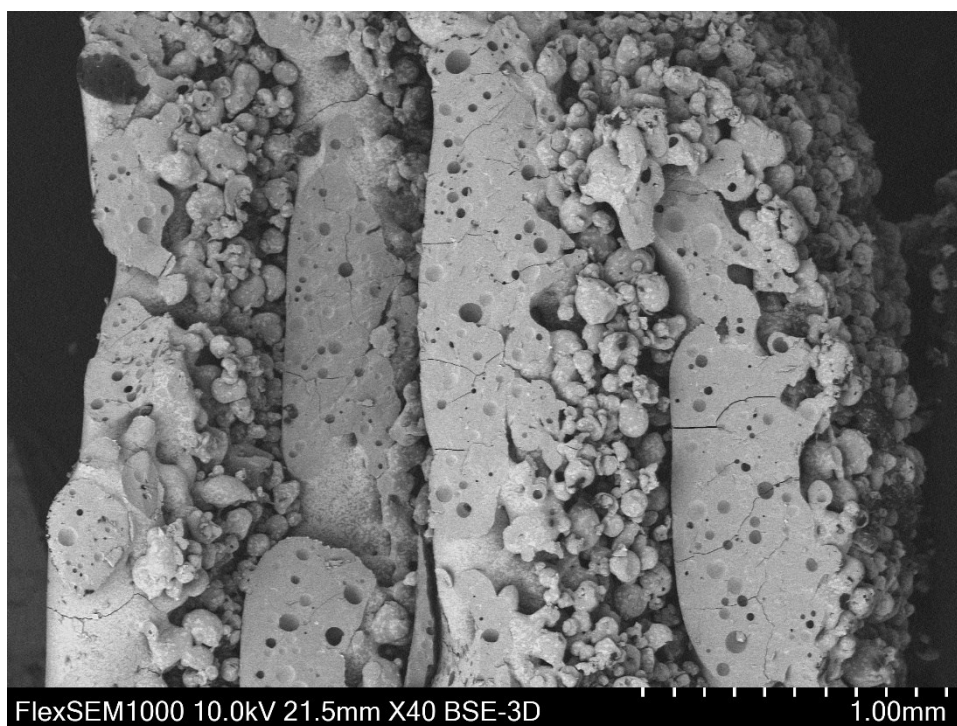


*Obrázek č. 11: Snímek lomu tablety z tisku č. 2 pořízený elektronovým mikroskopem (F1)*

Díky tomuto jevu může dojít k oddělování vrstev tablety z důvodu nedokonalého spojení velmi slinutých vrstev. Vnitřní prostor tablety není homogenní. Z tohoto důvodu může dojít k prodloužení doby rozpadu tablet, neboť kapalina nebude moci penetrovat do velmi slinutých vrstev, které prakticky postrádají otevřené póry. Názorně to můžeme vidět na Obrázku č. 12, kde je více znatelné vrstvení tablety. Silně

slinuté vrstvy obsahují prakticky jen uzavřené póry. Tento jev je zapříčiněn příliš vysokým množstvím dodané energie, která je mimo jiné ovlivněna rychlostí laseru.

Tento poznatek jsme později konfrontovali s informacemi v literatuře<sup>45</sup>, kde je uvedeno, že pro optimální slinutí částic a vytvoření homogenní vrstvy je doporučena dvou až tří násobná síla tištěné vrstvy oproti průměrné velikosti částic v prášku. Díky takovéto síle vrstvy zasáhne paprsek laseru částice přímo a zajistí rovnoměrné slinutí. V případě silnější vrstvy dojde k rovnoměrnému slinutí částic na jejím povrchu a nedostatečnému prostoupení energie do nižších vrstev. Tento jev je na snímku (Obrázek č. 12) dobře pozorovatelný. Průměrná hodnota velikosti částic ve formulaci F1 byla 88,0  $\mu\text{m}$ . Síla tiskové vrstvy byla nastavena na 200  $\mu\text{m}$  a vedla ke vzniku velmi slinutých vrstev s malým množstvím pórů. Naše výsledky tedy odpovídají porovnávaným údajům z literatury.

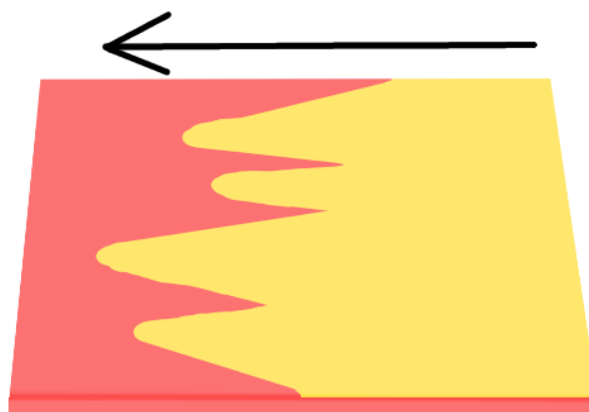


Obrázek č. 12: Lom tablety – detail, tisk č. 2 (F1)

### Zjištění optimální výšky vrstvy

Během tisku č.2 opět docházelo k nedostatečnému převrstvení tiskové plochy práškem, proto bylo zjištění optimální výšky tiskové vrstvy provedeno

experimentálně. Do tiskárny byl vložen používaný prášek a pomocí softwaru tiskárny se nastavila postupně výška vrstvy 100  $\mu\text{m}$ , 200  $\mu\text{m}$ , 300  $\mu\text{m}$ , 400  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ . Prášek se pokaždé se nechal automaticky 10x navrstvit. Byla sledována rovnoměrnost vrstvení prášku a jako optimální výška vrstvy byla zvolena ta, u které došlo k deseti rovnoměrným převrstvením prášku. Na Obrázku č. 13 je možné vidět vizualizaci



Obrázek č. 13: Vizualizace problému s vrstvením prášku

špatného převrstvení práškem. Pro lepší rozlišení dvou vrstev je spodní vrstva červenou barvou a čerstvě nanášená vrstva barvou žlutou. Šipka znázorňuje směr nanášení prášku. Výsledkem bylo, že nejnižší vrstva prášku potřebná pro dobré převrstvení byla 400  $\mu\text{m}$ . Proto jsme se rozhodli použít tuto výšku vrstvy v další části experimentu.

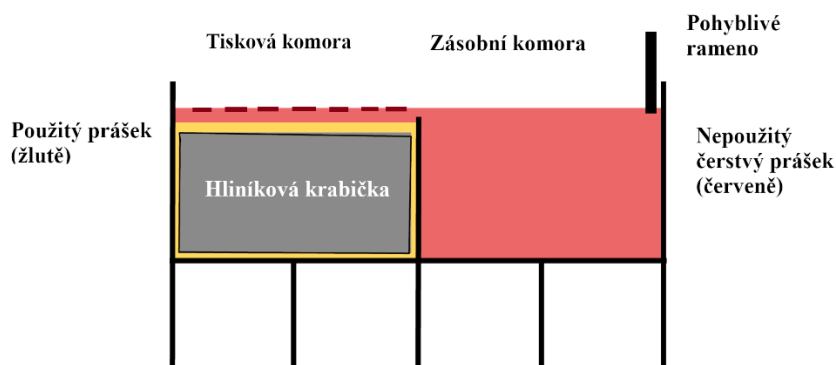
### Recyklace prášku

Vzorek prášku byl odebrán před tiskem a porovnávací vzorek byl odebrán po proběhlém tisku. U odebraných vzorků bylo provedeno DSC pro zjištění vlivu ohřevu na vlastnosti prášku, konkrétně teplotu skelného přechodu. Část prášku byla recyklována dle doporučení výrobce tiskárny<sup>5</sup> a to smísením tří dílů nového polymeru s jedním dílem použitého polymeru. Nicméně po opakovaném zahřátí začalo docházet k posunu skelného bodu k nižším teplotám (Obrázek č. 7) a také se během tisku začaly objevovat na povrchu tiskové plochy spečené shluky částic, které komplikovaly vrstvení prášku. V případě směsi s pomocnými látkami se stal termogram velmi

obtížně čitelný. Tyto problémy byly také popsány v literatuře<sup>45</sup>, kde je zmíněno, že recyklovaný prášek vykazuje snížení přesnosti tisku a zhoršení výsledných vlastností tištěných objektů, jako například jejich tvaru a pevnosti. Díky těmto problémům se upustilo od recyklace prášku a používal se nadále pouze čerstvý prášek pro tisk z důvodu minimalizace rizika selhání tisku a ovlivnění vlastností tablet.

### Minimalizace odpadu

Nejprve se tiskový prostor při plnění tiskárny vyplňoval kromě hliníkové krabičky práškem určeným pro tisk. Tento tiskový prostor musel být vyplněn a povrch zarovnan se zásobní komorou. Pro snížení množství potřebného prášku pro tisk se nakonec přešlo k vyplnění zbývající tiskové plochy přesítovaným odpadním materiálem z předchozího tisku. Tím byl vyplněn prostor kolem hliníkové krabičky a ušetřil se čerstvý prášek pro tisk. Odpadní prášek se během fáze přípravy povrchu k tisku převrstvil čistým (nepoužitým) práškem určeným k tisku. Díky tomu nedošlo ke kontaminaci tištěných tablet, jak můžeme vidět na Obrázku č. 14. Testování tokových vlastností použitých prášků a jejich vlivu na průběh tisku



Obrázek č. 14: Schéma rozmístění prášku v tiskové komoře

## 7.2 Testování tokových vlastností použitých prášků a jejich vlivu na tisk

### Distribuce a velikost částic

Distribuce a velikost částic byla změřena u všech použitých formulací.  $Dv(50)$  zůstala napříč formulacemi prakticky neměnná a pohybovala se kolem



hodnoty  $82,5 \pm 3,8 \mu\text{m}$ . Vliv velikosti částic je v literatuře dobře popsán a má hlavní vliv na rozlišení tisku. Menší částice (naš případ) poskytují lepší rozlišení tisku za cenu zhoršení tokových vlastností, zatímco větší částice mají tendenci vytvářet výtisky s nižším rozlišením a hrubším povrchem<sup>46</sup>. Vzhledem k minimální odchylce od průměrné DV (50) tedy nebyl průběh naší práce výrazně ovlivněn změnou distribuce a velikosti částic.

### Vyhodnocení zdánlivých objemů a hustot

Podle vypočítaných hodnot Hausnerova poměru uvedených v Tabulce č. 6 je patrné, že změnou formulace a přidáním pomocných látek nedošlo k výrazné změně Hausnerova poměru. Většina formulací spadá dle tabulky uvedené v Českém lékopise<sup>39</sup> do přiměřeného charakteru toku. Nejlepší charakter toku vykazoval čistý polymer a formulace F7 obsahující 20 % PODT. Zbytek formulací spadá do průměrného charakteru toku. Dle literatury lze považovat dobrý tok prášku a setřesnou hustotu za jedny z klíčových faktorů pro úspěšný průběh a výsledky tisku<sup>19</sup>. Za povšimnutí stojí zvyšující se hustota u formulací obsahujících vyšší podíl PODT nebo fyzikální směsi. Tablety připravené s vyšším podílem pomocných látek by tedy měly vykazovat vyšší hustotu v porovnání s tabletami stejných rozměrů a míry slinutí. Toto se nám podařilo i experimentálně dokázat měřením pravé hustoty tablet pomocí heliové pyknometrie (Tabulka č. 7) jak je názorně vidět na tiscích č. 12 až č.15.

Tabulka č. 6: Hodnoty zdánlivých objemů a hustot

Formulace	$\emptyset V_f$ [ml]	$\emptyset m$ [g]	$\emptyset \rho$ syp. [g/ml]	$\emptyset \rho$ setř. [g/ml]	HP	IS
Kollidon® VA64	$41,00 \pm 0,00$	$18,71 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,00$	$0,46 \pm 0,00$	1,22	18,00
F1	$38,00 \pm 0,00$	$17,30 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,00$	$0,46 \pm 0,00$	1,32	24,00
F2	$40,30 \pm 0,57$	$18,63 \pm 0,06$	$0,37 \pm 0,00$	$0,46 \pm 0,01$	1,24	19,33
F3	$39,00 \pm 0,00$	$18,24 \pm 0,17$	$0,36 \pm 0,00$	$0,47 \pm 0,00$	1,28	22,00
F4	$39,70 \pm 0,58$	$18,80 \pm 0,13$	$0,38 \pm 0,00$	$0,47 \pm 0,00$	1,26	20,67
F5	$40,70 \pm 0,58$	$21,27 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,00$	$0,52 \pm 0,01$	1,23	18,67
F6	$40,30 \pm 1,15$	$23,96 \pm 0,64$	$0,48 \pm 0,01$	$0,59 \pm 0,02$	1,24	19,33
F7	$41,00 \pm 0,00$	$20,40 \pm 0,41$	$0,41 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,01$	1,22	18,00
F8	$40,70 \pm 0,58$	$22,01 \pm 0,27$	$0,44 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,01$	1,23	18,68
F9	$40,70 \pm 0,58$	$24,81 \pm 0,25$	$0,50 \pm 0,01$	$0,61 \pm 0,01$	1,23	18,68
F10	$40,30 \pm 0,58$	$18,66 \pm 0,30$	$0,37 \pm 0,01$	$0,46 \pm 0,00$	1,24	19,33
F11	$40,00 \pm 0,00$	$18,99 \pm 0,30$	$0,38 \pm 0,00$	$0,47 \pm 0,00$	1,25	20,00
F12	$38,00 \pm 0,00$	$19,64 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,00$	$0,52 \pm 0,00$	1,32	24,00

Tabulka č. 7: Pozorovatelný nárůst hustoty tablet se zvyšujícím se obsahem PODT

Tisk č.	Formulace	PODT [%]	Hustota tablet [g/cm <sup>3</sup> ]
12	F2	0	1,2256 ± 0,0037
13	F7	20	1,2710 ± 0,0007
14	F8	40	1,3154 ± 0,0028
15	F9	60	1,3663 ± 0,0023

### Hodnocení sypnosti prášku

Dobrá sypnost prášku je jedním z klíčových faktorů pro úspěšný průběh SLS tisku<sup>19</sup>. Výsledná data jsou uvedena v Tabulce č. 8. Pro formulace F1 až F9 platilo, že jejich sypnost nebyla měřitelná pomocí přístroje ERWEKA GTB ani při výměně otvorů v násypce za otvory s větším průměrem. Problém se špatnou sypností se projevil také na nutnosti tisknout v silnějším vrstvách (500 μm) kvůli problému s homogenním rozvrstvením prášku po tiskové ploše (Obrázek č. 13). Situace se změnila v momentě, kdy bylo nutno místo PODT připravit fyzikální směs. Sypnost poté byla měřitelná a umožnila nám tisk v nižší vrstvě (400 μm) a prakticky už nevznikaly žádné problémy s nerovnoměrnou distribucí prášku po tiskové ploše. Potvrdilo se, že dobrá sypnost prášku je jedním z klíčových faktorů pro bezproblémový tisk a umožňuje tisknout tablety složené z vrstev o menší tloušťce než při použití prášku s horší sypností<sup>45</sup>.

Tabulka č. 8: Tokové vlastnosti prášku

Formulace	m 1 [g]	m 2 [g]	m 3 [g]	m 4 [g]	m 5 [g]	Ø m [g]
Kollidon® VA64	neměřitelné – neteče					
F1 až F9	neměřitelné – neteče					
F10	24,1	23,5	25,1	24,3	24,1	24,2 ± 0,6
F11	29,0	29,9	29,3	29,1	28,9	29,2 ± 0,4
F12	27,9	28,5	28,6	28,1	28,4	28,3 ± 0,1

### 7.3 Výběr vhodného barviva absorbujícího laserové záření

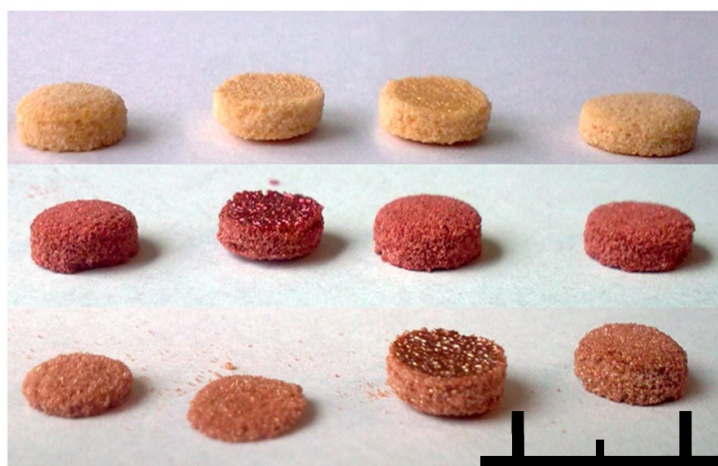
#### Tisk č. 3 až č. 5

Na základě prvních dvou tisků jsme získali orientační nastavení parametrů pro další tisky. Rozhodli jsme se je vyzkoušet v praxi na tisku č.3. Nastavení parametrů mělo vést ke snížení množství energie dodané laserem zvýšením jeho rychlosti a odstranění problému s převrstvováním prášku zvýšením tiskové vrstvy. Rychlost laseru byla nastavena na 125 mm/s. Dále byla nastavena vhodná síla vrstvy, která námi byla zjištěna experimentálně (400  $\mu\text{m}$ ) a upraveny byly také parametry drah laseru uvedené v Tabulce č.3, které zůstaly po zbytek experimentální části konstantní. Cílem třetího tisku bylo vytvořit tablety, které se při dočištění nerozpadávají. Tisk č.3, při kterém byla použita formulace obsahující polymer s 3 % barviva Gold Sheen, vedl ke vzniku takovýchto tablet, a proto následovaly tisky č.4 a č. 5 se stejným nastavením tisku a rozdílnou formulací, která se lišila v použití jiného barviva, a to NXT Ruby Red (tisk č. 4) a Amber Brown (tisk č. 5) jak je uvedeno v přehledové Tabulce č. 4. Výsledné tablety těchto tisků byly porovnány a na základě hmotnosti, vizuálního zhodnocení, průběhu tisku a jejich dočištění. Na základě získaných poznatků byla

**F1 - Gold Sheen**

**F2 - NXT Ruby Red**

**F3 - Brown Amber**



**1 cm**

*Obrázek č. 15: Porovnání tablet s různými barvivy*

vybrána dvě barviva, a to Candurin® Gold Sheen, nejčastěji zmiňovaný v literatuře<sup>19</sup> a barvivo Candurin® NXT Ruby Red, které vytvořilo tablety s pevným okrajem, snadným dočištěním a přijatelnou hmotnostní stejnoměrností bez výrazných odchylek. (Tabulka č. 9) Obě tato barviva vytvořila tvarově relativně uniformní tablety, proto byla obě použita v následujících experimentech. Vyřazeno bylo barvivo Candurin® Brown Amber, které vytvářelo díky své vyšší absorbanci slinutá místa na povrchu tiskové plochy. Na podobný problém můžeme narazit v literatuře<sup>45</sup>. Zmíněné shluky, které jsou zapříčiněny vysokou absorbancí prášku, jsou způsobeny halogenovými zářivkami, které více zahřály tiskový povrch a v důsledku toho došlo k samovolnému slinování částic prášku, které vytvořili pevné shluky částic a znesnadnily dočištění tablet. Vzniklé tablety měly velmi slinuté a prohnuté vrstvy. V neposlední řadě tablety také víčkovaly a během procesu dočišťování docházelo k významnému oděru a rozpadu. Všechny tyto problémy jsou viditelné na Obrázku č. 15. Z tohoto obrázku je také rozeznatelné, že vrchní vrstva tablet je příliš slinutá a tablety se díky tomu mírně prohýbají. Tento problém může zapříčinit selhání tisku, jak jsme zjistili během tisku č. 2. Před začátkem následující fáze bylo nutné vyřešit problém s prohýbáním tablet a nízkou hmotností tablet. Tyto problémy byly vyřešeny v následujících dvou tiscích.

*Tabulka č. 9: Porovnání hmotností tablet – tisky č. 3 až č. 7*

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Ø hmotnost tablety [mg]	Počet tablet nevyhovujících zk. hmot. st.
3	F1	125	37,4 ± 2,7	neprovádí se
4	F2	125	45,8 ± 2,9	0
5	F3	125	41,6 ± 2,9	3
6	F1	87	46,6 ± 3,4	3
7	F2	140	63,0 ± 17,6	13

#### **Tisk č.6. a č.7. Optimalizace tiskového procesu.**

Parametry těchto dvou tisků byly nastaveny dle Tabulky č. 4 a to následovně. Pro tisk č. 6 byla zvolena formulace obsahující polymer smíšený s 3% barviva Gold Sheen a pro tisk č. 7 byla zvolena formulace směsi polymeru s 3 % barviva NTX Ruby Red. Cílem tisku č. 6 bylo ověřit, že snížením rychlosti laseru na 87 mm/s dosáhneme

vyšší hmotnosti vytištěných tablet oproti tisku č.3, kde byla použita stejná formulace a rychlost laseru 125 mm/s.

Cílem tisku č. 7 bylo ověřit, že zvětšením rozměru tablety (z rozměru 7x2mm na 9x2mm) a výšky vrstvy (ze 400  $\mu\text{m}$  na 500  $\mu\text{m}$ ) dosáhneme zvýšení hmotnosti vytištěných tablet. U tisku č. 7 jsme také chtěli prozkoumat možnost použití silnější tištěné vrstvy (500  $\mu\text{m}$ ) a zvýšení rychlosti laseru na 140 mm/s pro minimalizaci prohnutí tablety. Zvýšení obou těchto parametrů teoreticky by mělo vést k menšímu množství dodané energie laserem na jednotku objemu tištěné tablety. (Dle rovnice (1))

Výsledkem tisku č. 6 byly tablety, které měly pevné okraje, během dočištění nevíčkovaly a výrazně se neodíraly. (Obrázek č. 16) Podařilo se ověřit hypotézu, že snížením rychlosti laseru získáme tablety s vyšší hmotností. (Tabulka č. 9) Tento poznatek souhlasí s informacemi uvedenými v literatuře <sup>21</sup>, kde byl pozorován vztah mezi poklesem rychlosti laseru a nárůstem hmotnosti tablety. Hmotnost tablet vzrostla o 24,9 % při zachování všech ostatních parametrů konstantních vyjma rychlosti laseru. Na fotografii tablet (Obrázek č. 16) je možné opět pozorovat prohnutí povrchu způsobené velmi slinutou horní vrstvou. Tento problém uvádí i literatura <sup>45</sup>, kde je popsán stejný problém s prohýbáním vrstev při vysoké míře slinutí materiálu. <sup>46</sup> Také se během tisku objevil drobný problém s převrstvováním prášku. Bylo tedy vhodné ověřit tisk se silnější vrstvou, která by tento problém mohla vyřešit.



Obrázek č. 16: Tablety – tisk č. 6 (F1)

Výsledkem tisku č. 7 byla šarže s vysokým počtem tablet nevyhovujících zkoušce hmotnostní stejnoměrnosti. Příčinou byl problém se sypností prášku. Při plnění tiskárny nedošlo k rovnoměrnému obklopení vložené hliníkové krabičky (Obrázek č. 14) práškem a vznikly zde duté prostory naplněné vzduchem mezi krabičkou a deskou oddělující tiskovou a zásobní komoru. Během tisku došlo k propadu části prášku z tiskové plochy do těchto dutin a tím došlo k nerovnému



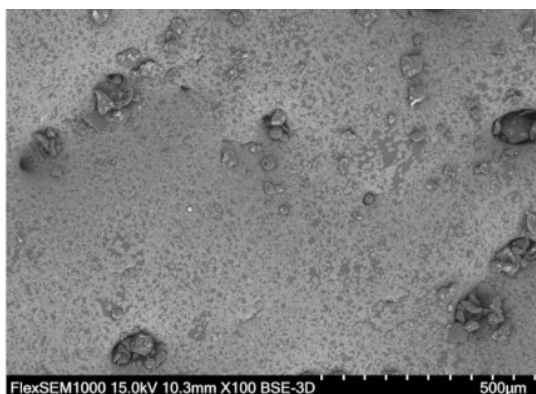
*Obrázek č. 17: Tablety – tisk č. 7 (F2)*

rozdělení prášku na tiskové ploše. Řešením tohoto problému je důkladná kontrola tiskové komory po vložení krabičky a částečném naplnění práškem. Případné dutiny musí být uměle zasypány práškem. I přes tento problém výsledné tablety dosahovaly vyšší hmotnosti a díky snížení rychlosti laseru nebyly prohnuté, jak je vidět na jejich fotografii. (Obrázek č. 17) Ověřili jsme také, že použití silnější tiskové vrstvy není problematické. Z těchto údajů jsme vycházeli v další části experimentu.

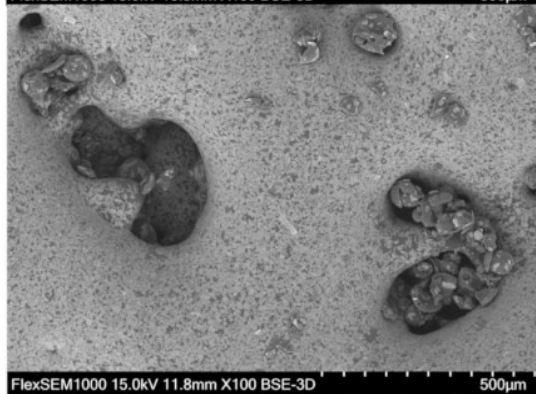
### **Porovnání povrchu tablet**

Na následujícím snímku (Obrázek č. 18) lze porovnat pórovitost povrchu tablet. Nasnímána byla ve všech případech horní slinutá vrstva tablety. Pro všechny tři tablety byla použita stejná formulace F1. Na snímku můžeme pozorovat nárůst počtu pórů se zvyšující se rychlostí laseru, což odpovídá literatuře<sup>19</sup>. Na povrchu tablety můžeme také pozorovat šupinky barviva, které se používá pro zvýšení absorbance prášku pro laserový paprsek. Vyšší množství pórů na povrchu tablety je pro nás důležité, neboť umožní snadnější prostup kapaliny do vnitřních částí tablety a tím zkrátí dobu rozpadavosti, která je klíčová pro přípravu ODT.

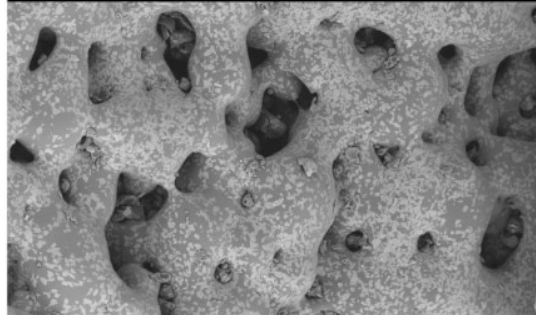
**Tisk č. 2  
LS 50**



**Tisk č.6  
LS 87**



**Tisk č. 3  
LS 125**



*Obrázek č. 18: Porovnání pórovitosti povrchu tablet z prvních tisků (F1)*

#### **7.4 Sintrování směsí Kollidonu<sup>®</sup> VA64 s PODT a barvivy – hodnocení procesu a získaných tablet**

Cílem této experimentální části bylo analyzovat vliv rostoucího množství Prosolvu<sup>®</sup> ODT na vlastnosti vytištěných tablet a průběh tisku a ze zjištěných výsledků vybrat vhodný obsah pomocných látek pro přípravu tablet s modelovým léčivem. Toto koprocesované suché pojivo bylo vybráno z důvodu jeho využití v tabletách dispergovatelných v ústech. Předpokládalo se, že jeho složky

(mannitol, mikrokrytalická celulóza, krospondon), ovlivní pozitivně výsledné vlastnosti tablet směrem k ODT. V této části byly u tablet prováděny následující zkoušky: zkouška hmotnostní stejnoměrnosti, zkouška rozpadavosti a zkouška pevnosti v tahu. S cílem zvýšit hmotnost tablet byla oproti tisku č.7 změněna výška tablet a to ze 2 mm na 3 mm. Průměr tablet zůstal zachován. Použité formulace a rychlosti laseru jsou uvedené v Tabulce č. 4. Pro všechny tisky byla stanovena rychlost laseru 140 mm/s a výška tiskové vrstvy 500 µm. Formulace se lišily množstvím obsaženého PODT, a to 20, 40 a 60 %.

### **Kollidon® VA64 s PODT a barvivem Gold Sheen**

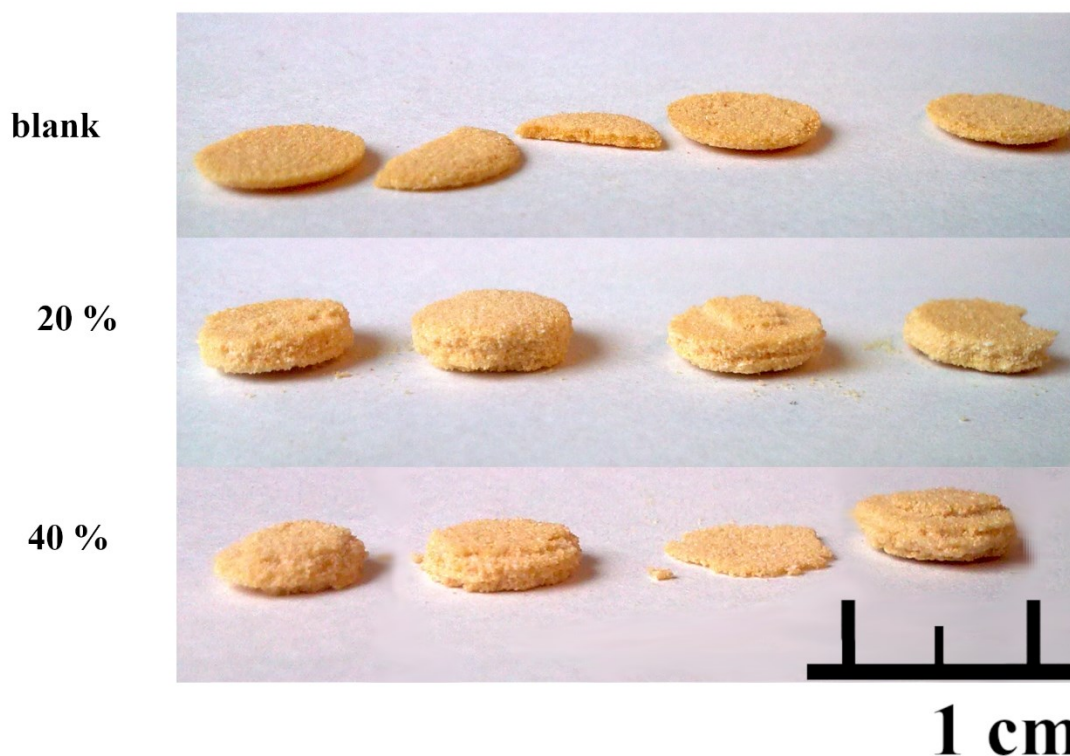
V tomto případě se jedná o tisky č. 8 až č. 11. Jak je možné vidět na Obrázku č. 19 vznikaly velmi křehké tablety s velkým sklonem k oddělování vrstev. Díky tomuto byl proces dočištění tablet velmi náročný. Tisk č. 11 (60 % PODT) nebylo možné vyhodnotit, neboť tablety byly natolik křehké, že nebylo možné je očistit od přebytečného prášku a vyjmout z tiskové komory. Tisk č. 8 je na fotografii označen jako „blank“ a je bez obsahu PODT. Počet procent u tablet na fotografii poté odkazuje na hmotnostní procento PODT. Destrukční síla a radiální pevnost byla u tablet prakticky neměřitelná. (Tabulka č. 11) Jen několik tablet z testovaného vzorku vykazovalo nejmenší měřitelnou destrukční sílu, kterou byl přístroj schopen změřit. Tablety z tisku č. 10 (40 % PODT) byly neměřitelné a tablety z tisku č. 11 (60 % PODT) nebylo možné vyjmout z tiskové komory. V Tabulce č. 12 lze sledovat nárůst hustoty tablet s rostoucím podílem PODT. Hmotnost vytištěných tablet můžeme porovnat v Tabulce č. 10. Tisky s použitím barviva Gold Sheen jsou zvýrazněny žlutě. Z tabulky je zřejmé, že díky velké křehkosti tablet při použití barviva Gold Sheen a následnému oddělování vrstev bylo měření pro tisky č. 8 až 10 zatíženo velkou směrodatnou odchylkou. Nejvyšší hmotnosti dosáhly tablety (tisk č. 9) s 20 % PODT.



Tabulka č. 10: Hmotnost tablet a výsledky zkoušky hmotnostní stejnoměrnosti pro tisky č. 8 až č. 17

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Ø hmotnost tablety [mg]	Počet tablet nevyhovujících zk. hmot. st.
8	F1	140	28,6 ± 5,2	neprovádí se
9	F4	140	56,6 ± 8,8	10
10	F5	140	45,0 ± 6,2	9
11	F6	140	neměřitelné	
12	F2	140	79,3 ± 7,3	7
13	F7	140	68,5 ± 6,6	4
14	F8	140	70,5 ± 4,5	0
15	F9	140	51,7 ± 6,8	8
16	F7	100	92,5 ± 3,4	0
17	F7	160	53,5 ± 8,9	15

Vzhledem ke struktuře tablet jsme očekávali velmi krátkou dobu rozpadu, což se také potvrdilo, jak můžeme vidět v Tabulce č. 13, tak žádný z těchto tisků nepřekročil průměrnou dobu rozpadu 10 s. Pokračování práce s tímto barvivem jsme vyhodnotili jako nevhodné z důvodu nízké absorpce a z toho plynoucí křehkosti



Obrázek č. 19: Porovnání tablet ze směsi Kollidonu<sup>®</sup> VA64 s Prosolvem<sup>®</sup> ODT G2 a barvivem Gold Sheen (F1, F4, F5)

tablet. V potaz jsme také brali nařízení Evropské komise<sup>14</sup> o omezení užívání oxidu titaničitého, který toto barvivo obsahuje<sup>13</sup> a proto jsme ho do budoucna vyhodnotili jako neperspektivní. Tablety s barvivem Gold Sheen vykazovaly méně optimální vlastnosti než tablety obsahující druhé barvivo – NTX Ruby Red, které jsme následně vybrali pro další tisk.

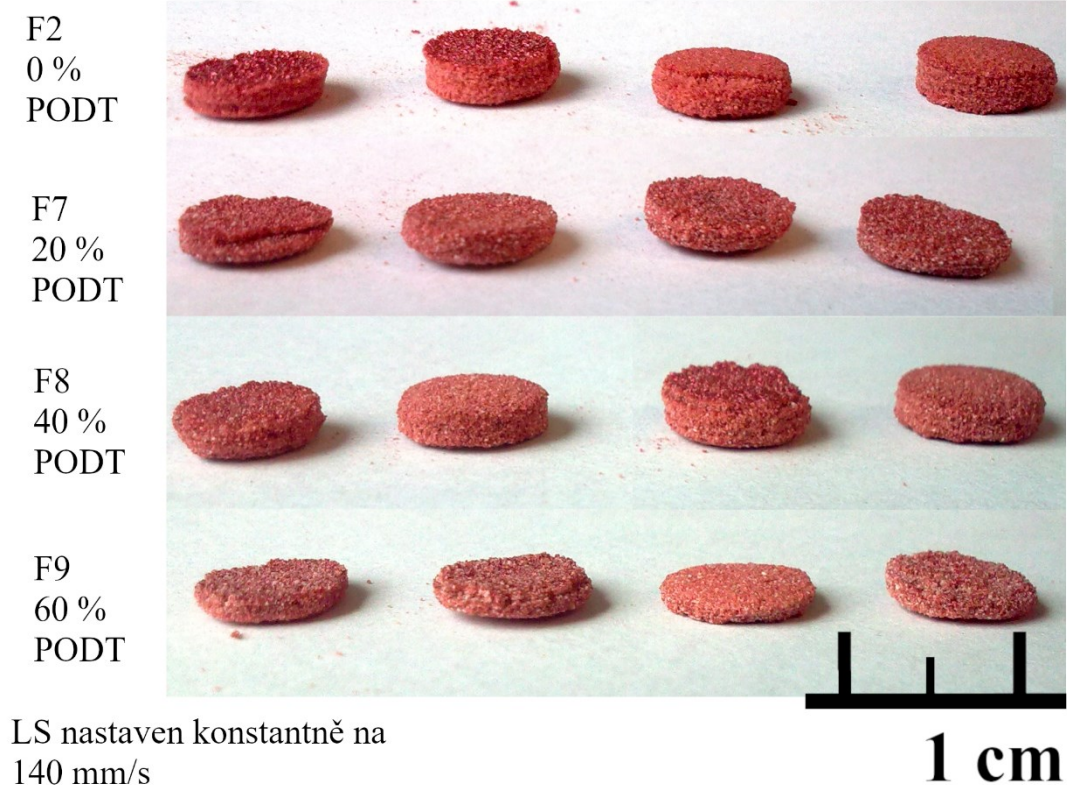
*Tabulka č. 11: Hodnoty destrukční síly a radiální pevnosti tablet z jednotlivých tisků*

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Destrukční síla [N]	Radiální pevnost [MPa]
1-7	neměřeno			
8	F1	140	4,70 ± 5,23	0,28 ± 0,31
9	F4	140	1,30 ± 2,75	0,06 ± 0,13
10	F5	140	neměřitelné	
11	F6	140	neměřitelné	
12	F2	140	14,40 ± 2,80	0,37 ± 0,06
13	F7	140	12,70 ± 1,25	0,41 ± 0,04
14	F8	140	10,5 ± 2,22	0,34 ± 0,07
15	F9	140	1,50 ± 3,17	0,05 ± 0,11
16	F7	100	28,10 ± 7,37	0,73 ± 0,22
17	F7	160	6,50 ± 3,63	0,22 ± 0,13

### **Kollidon® VA64 s PODT a barvivem NXT Ruby Red**

V tomto případě se jedná o tisky č.12 až č. 15. Jak je možné vidět na Obrázku č. 20, vznikaly oproti tiskům s barvivem Gold Sheen více vzhledově uniformní tablety. Tyto tablety bylo možné bezproblémově dočistit, kromě tablet z tisku č. 15 (60 % PODT) Tablety byly díky vysoké koncentraci PODT velmi křehké a docházelo k významnému oděru během dočištění. Počet procent u tablet na fotografii poté odkazuje na hmotnostní procento PODT. Destrukční síla a radiální pevnost byla u tablet dobře měřitelná. Výsledky měření jsou uvedené v Tabulce č. 11 a pro barvivo NTX Ruby Red jsou označeny červeně.

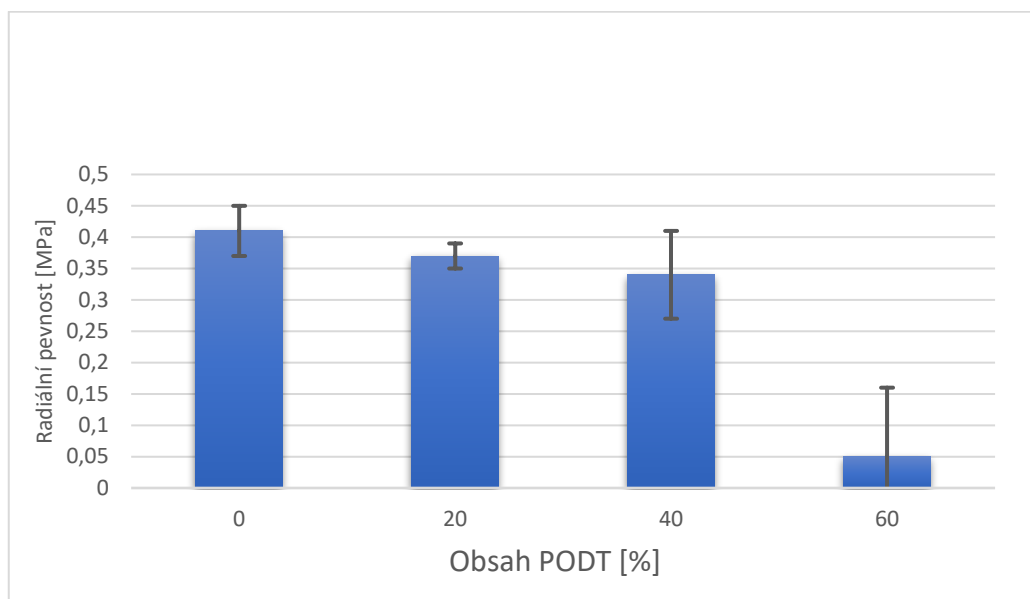
Z naměřených hodnot lze vyčíst, že destrukční síla klesala se snižujícím se množstvím polymeru v tabletách, neboť polymer funguje po slinutí jako pojivo a jeho úbytek snižuje pevnost tablet, jak můžeme například zjistit i v literatuře<sup>21</sup>, kde rostoucí podíl pomocných látek snižoval pevnost vytištěných tablet. Tento jev by měl



Obrázek č. 20: Porovnání tablet s rozdílnou koncentrací PODT a barvivem Ruby Red

být částečně kompenzován přítomností MCC v PODT. Dle literatury MCC zvyšuje pevnost tablet<sup>16,24</sup>. Pevnost tablet je také ovlivněna energií dodanou na jednotku objemu slinutého materiálu.<sup>4</sup> V této části experimentu byla energie dodaná laserem na jednotku stejná, proto bylo možné sledovat vliv složení formulace na radiální pevnost v Grafu č. 1. Z grafu je patrné, že po překročení 40% koncentrace PODT došlo ke skokovému snížení radiální pevnosti tablet a mezi hodnotami pevnosti po přidavku 20 a 40 % PODT nebyl statisticky významný rozdíl.

Graf č. 1: Závislost radiální pevnosti na obsahu PODT – tisk č. 12 až č.15



V Tabulce č. 12 Tabulka č. 12 můžeme také pozorovat očekávaný nárůst hustoty tablet s rostoucím podílem PODT jak pro tablety s barvivem Gold Sheen (tisk č.8,9,10) Tak pro tablety s barvivem NTR Ruby Red (tisk č. 12 až č.15).

Tabulka č. 12: Přehledová tabulka hustoty tablet z jednotlivých tisků

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Hustota tablet [g/cm <sup>3</sup> ]
1-7	neměřeno		
8	F1	140	1,2523 ± 0,0015
9	F4	140	1,3015 ± 0,0015
10	F5	140	1,3383 ± 0,0022
11	F6	140	neměřitelné
12	F2	140	1,2256 ± 0,0037
13	F7	140	1,2710 ± 0,0007
14	F8	140	1,3154 ± 0,0028
15	F9	140	1,3663 ± 0,0023
16	F7	100	1,2737 ± 0,0014
17	F7	160	1,2770 ± 0,0003

Hmotnost vytištěných tablet lze porovnat v Tabulce č. 10. Tablety s obsahem barviva NTX Ruby Red jsou zvýrazněny červeně. Zajímavé výsledky poskytuje tisk

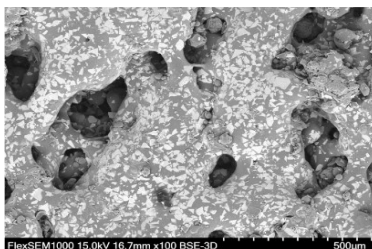
č.14 (40 % PODT) u kterého bylo dosaženo nejlepší hmotnostní stejnoměrnosti ( $70,5 \pm 4,5\text{mg}$ ), tablety vyhovovaly zkoušce hmotnostní stejnoměrnosti a měly přijatelnou radiální pevnosti ( $0,34 \pm 0,07\text{ MPa}$ ) i dobu rozpadu ( $40 \pm 7\text{ s}$ ).

Tabulka č. 13: Doba rozpadu tablet z jednotlivých tisků

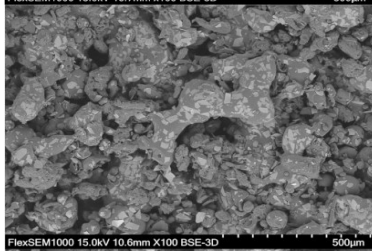
Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Doba rozpadu tablety [s]						Ø doba rozpadu [s]
			1	2	3	4	5	6	
8	F1	140	5	5	5	7	7	18	$8 \pm 5$
9	F4	140	7	7	7	9	13	16	$10 \pm 4$
10	F5	140	5	5	5	5	7	7	$6 \pm 1$
11	F6	140	Neměřitelné						
12	F2	140	35	49	56	62	76	79	$60 \pm 17$
13	F7	140	30	34	34	45	54	58	$43 \pm 12$
14	F8	140	32	37	46	53	55	58	$47 \pm 10$
15	F9	140	8	8	9	10	10	14	$10 \pm 2$
16	F7	100	62	79	87	145	150	178	$117 \pm 47$
17	F7	160	9	11	11	13	14	19	$13 \pm 3$

Snímky z tisků č. 13 až 15 byly pořízeny pomocí elektronového mikroskopu. (Obrázek č. 21) Nasnímán byl povrch tablety, na kterém můžeme sledovat zvětšující

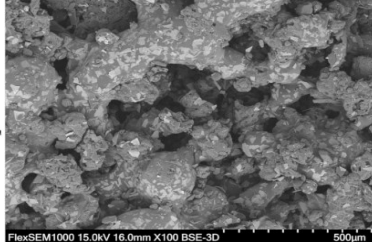
**Tisk 13  
20 % PODT**



**Tisk 14  
40 % PODT**



**Tisk 15  
60 % PODT**



Obrázek č. 21: Porovnání povrchu tablet s obsahem

se množství pórů se zvyšujícím se obsahem PODT, které odpovídá dříve zmíněné literatuře<sup>20</sup>. Všechny tři tisky byly provedeny při stejné rychlosti laseru (140 mm/s) a jsou tedy porovnatelné.

Na základě těchto všech výsledků bylo rozhodnuto, že do budoucna bude vhodné pokračovat s formulací F7 (20 % PODT). Během testování vykazovala podobné vlastnosti jako formulace F8 (40 % PODT), nicméně oproti této formulaci se tablety vytištěné z formulace F7 (20 % PODT) lépe dočišťovaly a byly méně náchylné k oddělování vrstev. Také jsme předpokládali, že po přidání 5 % modelového léčiva dojde ke snížení pevnosti tablet, jak můžeme pozorovat v literatuře.<sup>21</sup> Formulace F9 (60 % PODT) byla vyřazena kvůli vysokému obsahu pomocných látek na úkor Kollidonu<sup>®</sup> VA 64 a s tím spojené nízké pevnosti, problémem s oddělování vrstev a neuspokojivé hmotnosti. Formulace F7 (20 % PODT) byla tedy na základě výsledků zvolena pro další dva tisky.

#### **Tisk č. 16 a č. 17**

Cílem těchto tisků bylo zjistit vlastnosti tablet při použití formulace F7 (20 % PODT) a proměnných rychlostí laseru. Pro tisk č. 16. byla vybrána rychlost laseru 100 mm/s a pro tisk č. 17 rychlost laseru 160 mm/s. Vizuální vzhled tablet je možné porovnat na Obrázku č. 22. Údaje z těchto tisků společně s údaji z tisku č. 13 (rychlost laseru 140 mm/s) nám měly poskytnout dostatek informací pro výběr



*Obrázek č. 22: Porovnání tablet tisk č. 16 a tisk č. 17 (F7)*

optimální rychlosti laseru pro tisk tablet s modelovým léčivem. Výsledky tisků jsou uvedeny v následujících tabulkách.

Hustota tablet byla ve všech případech podobná, tedy nebyla ovlivněna rychlostí laseru. Doba rozpadu tablet a radiální pevnost tablet klesala při zvyšující se rychlosti laseru. Rychlost laseru 160 mm/s se ukázala jako moc vysoká pro budoucí použití. Tisk č. 16 (LS 100 mm/s) vedl ke vzniku tablet s velmi pevným okrajem, které umožňovaly bezproblémovou manipulaci a jejich nízký oděr během dočištění. Doba rozpadu tablet byla pro účely ODT přijatelná ( $117 \pm 47$  s) a jejich hmotnost se blížila ke 100 mg. Proto jsme tuto rychlost laseru považovali jako optimální pro další práci. Tisk č.17 (LS 160 mm/s) vedl ke vzniku velmi drolivých tablet s nízkou pevností. S tabletami se obtížně manipulovalo, a proto byla tato rychlost laseru považována za nevhodnou.

## **7.5 Sintrování Kollidonu® VA64 s dalšími pomocnými látkami a barvivem – hodnocení procesu a získaných tablet**

### **Modifikace procesu tisku**

Z důvodu úspory času jsme vyzkoušeli modifikaci tisku, která by nám umožnila tisknout více šarží tablet na jedno naplnění tiskárny. Tato metoda spočívala v zahájení dalšího tisku ihned po předchozím tisku. V praxi to vypadalo takto: V poslední fázi prvního tisku došlo k převrstvení vytisknutých tablet a automatickému ochlazování tiskárny. V tento moment jsme tisk softwarově ukončili a na tablety z prvního tisku navrstvili pomocí softwaru 3 mm prášku. Toto jsme mohli udělat bez otevření tiskárny a nedošlo díky tomu ke ztrátě tepla a nutnosti opakovat vyhřívání tiskové komory. V momentě, kdy jsme na tabletách předchozího tisku měli 3 mm prášku, bylo možné nastavit jinou rychlost laseru a zahájit tisk další šarže. Takto bylo dosaženo tisku až tří šarží tablet nad sebou. Jednotlivé šarže tablet byly odděleny 3 mm prášku, a to usnadňovalo jejich vyzvednutí a rozlišení od šarže umístěné pod nimi.

### **Fyzikální směs**

Z důvodu nedodání PODT musela být připravena fyzikální směs podobného složení jako PODT z jednotlivých složek. Jednalo se tedy o směs následujícího složení,

a to 5 % Kollidonu<sup>®</sup> CL, 30 % Prosolvu<sup>®</sup> SMCC<sup>®</sup> 90 a 65 % mannitolu (Pearlitol<sup>®</sup>) Tato fyzikální směs pomocných látek svým složením kopírovala složení PODT s jedinou výjimkou a tou bylo nahrazení 4,5% fruktózy ve prospěch mannitolu. Následně musela být tato fyzikální směs vyzkoušena a porovnána s formulacemi obsahujícími PODT. Byla tedy namíchána formulace F10, obsahující barvivo NTX Ruby Red, 20 % fyzikální směsi 1 a 4 % krospondonu. Krospondon měl zrychlit rozpadavost tablet, nicméně se později v literatuře ukázalo, že jeho efekt může být nevýznamný<sup>4</sup>. Pro zachování stejného složení formulací byl však ponechán i v následujících formulacích (F11 a F12). Nutnost použití fyzikálních směsí (F10, F11 a F12) přinesla benefit zlepšení tokových vlastností a syponost se stala měřitelnou.

#### **Tisk č 18 a č. 19**

Tyto dva tisky byly použity jako slepé vzorky pro porovnání vytištěné z formulace F2, tvořené jen polymerem a 3 % barviva NTX Ruby Red. Rychlost laseru byla nastavena pro tisk č.18 na 80 mm/s a pro tisk č. 19 na 100 mm/s. Takto vytištěné tabletky byly vizuálně zhodnoceny (Obrázek č. 23). Na první pohled je možné vidět



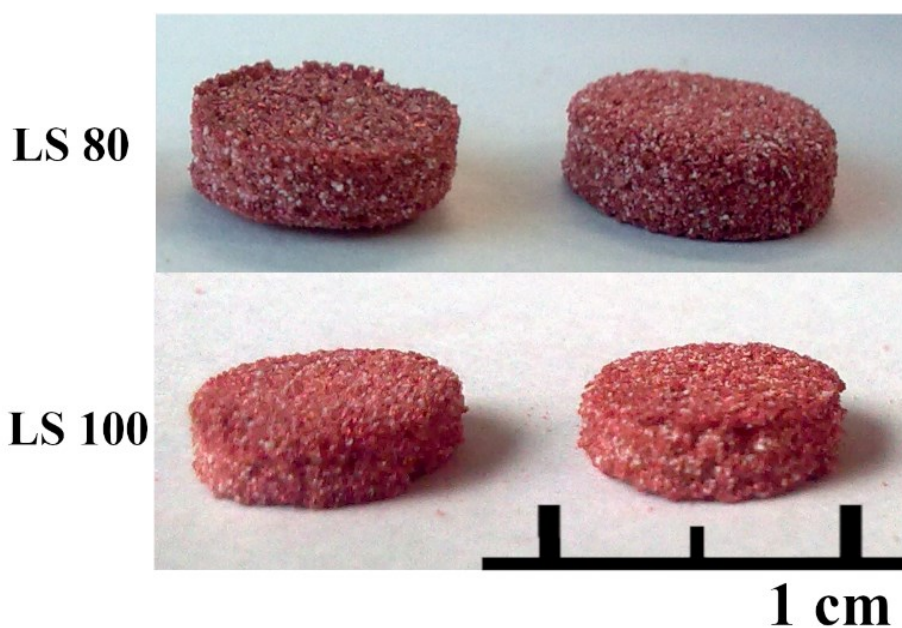
*Obrázek č.23: Porovnání tablet z tisků č.18 a č.19 (F2)*

silně slinutou vrchní vrstvu s mírným prohnutím na okrajích, tabletky jsou přijatelného tvaru a mají pevný povrch, který se na dotyk málo odírá. Tyto vytištěné tablety byly následně porovnány s tabletami z tisku č. 20 a č. 21.



### Tisk č. 20 a č. 21

Pro tyto dva tisky byla použita formulace F10, která obsahovala 20 % fyzikální směsi 1. Pro tisk č. 20 byla nastavena rychlost laseru na 80 mm/s a pro tisk č. 21 na 100 mm/s. Vytiskované tablety jsou na fotografii. (Obrázek č. 24)



Obrázek č. 24: Porovnání tablet z tisků č. 20 a č. 21 (F10)

### Porovnání tablet z tisků č. 18 až č. 21

Hmotnosti tablet z porovnávaných tisků byly zaneseny do Tabulky č. 14.

Tabulka č. 14: Porovnání hmotností tablet z tisků č. 18 až č. 21

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Ø hmotnost tablety [mg]	Počet tablet nevyhovujících zk. hmot. st.
18	F2	80	99,4 ± 4,2	0
19	F2	100	84,0 ± 6,5	9
20	F10	80	97,7 ± 3,9	3
21	F10	100	75,6 ± 6,4	6

V této tabulce můžeme pozorovat, že rychlost laseru 80 mm/s (tisk č. 18 a 20) poskytuje dle očekávání tablety s vyšší hmotností a menším počtem tablet nevyhovujících zkoušce hmotnostní stejnoměrnosti tablet. Ve všech případech je hmotnost ideální pro námi zamýšlený cíl přípravy ODT s 5 % modelového léčiva. Radiální pevnost tablet z porovnávaných tisků byla zanesena do Tabulky č. 15.

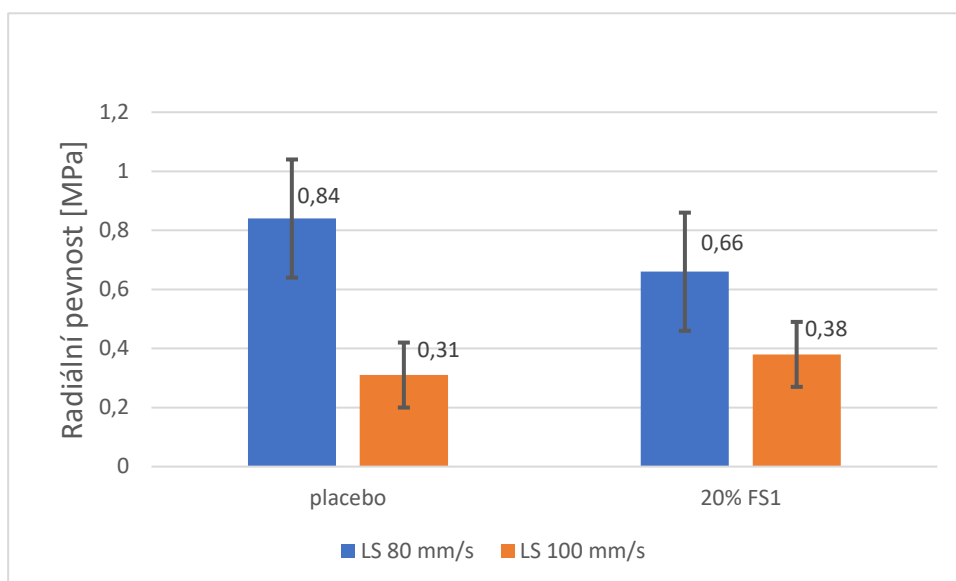
*Tabulka č.15: Porovnání destrukční síly a radiální pevnosti z tisků č.18 až č. 21*

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Destrukční síla [N]	Radiální pevnost [MPa]
18	F2	80	31,60 ± 7,95	0,84 ± 0,20
19	F2	100	11,00 ± 3,83	0,31 ± 0,11
20	F10	80	25,50 ± 0,66	0,66 ± 0,20
21	F10	100	11,70 ± 2,71	0,38 ± 0,10

V této tabulce lze pozorovat pokles radiální pevnosti tablet. Pokles pevnosti z důvodu zvýšení rychlosti laseru lze pozorovat při porovnání tisků č.18 (LS 80 mm/s) a č.19 (LS 100 mm/s), které jsou vytištěny ze stejné formulace F2. To samé platí při porovnání tisků č. 20 (LS 80 mm/s) a č. 21 (LS 100 mm/s), které jsou vytištěny z formulace F10. Druhý z faktorů, které ovlivňují pevnost tablet je jejich složení.

Při porovnání tisků č.18 (0 % FS) a tisku č. 20 (20 %FS) je patrný pokles radiální pevnosti o  $0,18 \pm 0,1$  MPa. U tisků č. 19 a 21, kde byla použita rychlost laseru 100 mm/s tento rozdíl není již tak znatelný. Naměřené hodnoty pro tyto tisky byly navíc také zaneseny do grafu pro lepší znázornění hodnot. (Graf č. 2) V literatuře bohužel nemůžeme najít porovnání pro naše výsledky, neboť nebyla nalezena práce, ve které byly tištěny tablety se stejnými parametry tisku a složení.

Graf č. 2: Porovnání radiální pevnosti tisků č. 18 až č.21



### Porovnání doby rozpadu tablet

Doba rozpadu tablet z tisků č 18 až č. 21. byla změřena a zaznamenána do Tabulky č. 16. Při těchto tiscích jsme pozorovali nejdelší doby rozpadu ze všech provedených tisků během experimentální části. Zcela nejdelší dobu rozpadu (z celého experimentu) vykazovaly tablety z tisku č. 18, při kterém byla použita formulace F2 obsahující jen polymer a barvivo. Tento poznatek odpovídá údajům v literatuře<sup>21</sup>, kde je popsáno, že snižující se rychlost laseru a zvyšující se obsah polymeru mají významný vliv na zvýšení pevnosti tablet. Také tablety z tisků obsahující 20 % FS 1, tedy tisky č 20 a č. 21 vykazovaly vysoké doby rozpadu v porovnání se všemi ostatními tisky během experimentu.

Tabulka č. 16: Doba rozpadu tablet pro tisky č. 18 až č. 21

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Doba rozpadu tablety [s]						Ø doba rozpadu [s]
			1	2	3	4	5	6	
18	F2	80	265	438	478	500	531	580	465 ± 109
19	F2	100	183	187	207	212	227	244	210 ± 23
20	F10	80	284	320	330	370	455	500	377 ± 84
21	F10	100	95	190	195	306	320	350	243 ± 98

Dále jsme porovnali měřené vlastnosti tablet z tisku č. 16 s tiskem č. 21. (Tabulka č. 17) V obou tiscích byla použita stejná rychlost laseru (100 mm/s) a nastavení tiskárny. Rozdíl mezi těmito tisky byl v použitých formulacích. Tisk č. 16 obsahoval 20% podíl PODT, zatímco tisk č. 21 obsahoval 20 % FS 1, která měla nahradit PODT po jeho nedodání. Lze zde vidět významný pokles hmotnosti i pevnosti tablet při použití FS 1. Doba rozpadu se při použití FS 1 prakticky zdvojnásobila, což neodpovídalo poklesu pevnosti. Z těchto výsledků můžeme usuzovat, že FS 1 nevykazuje stejný vliv na vlastnosti tablet jako PODT. Bylo tedy potřebné důkladněji prozkoumat vliv FS na vlastnosti tablet.

*Tabulka č. 17: Porovnání klíčových vlastností tablet z tisků 16 a č.21*

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Ø hmotnost tablety [mg]	Radiální pevnost [MPa]	Ø doba rozpadu [s]
Tisk 16	F7	100	92,5 ± 3,4	0,73 ± 0,22	117 ± 47
Tisk 21	F10	100	75,6 ± 6,4	0,38 ± 0,10	243 ± 98

Z důvodů velmi vysoké doby rozpadu tablet vytvořených z formulace F10 (20 % FS 1), která nespĺňuje předpoklady pro přípravu ODT, jsme se rozhodli zvýšit množství fyzikální směsi pro další tisky a tím potenciálně výrazně zkrátit dobu rozpadu<sup>4</sup>.

### **Hustota tablet**

Hustota tablet byla změřena a zanesena do následující Tabulky č. 18. Při porovnání tisků č.18, č. 19 (F2) a č. 20, č.21 (F10) je patrné, že pro hustotu tablet byla určující použitá formulace.

*Tabulka č. 18: Hustoty tablet – tisk č. 18 až č.21*

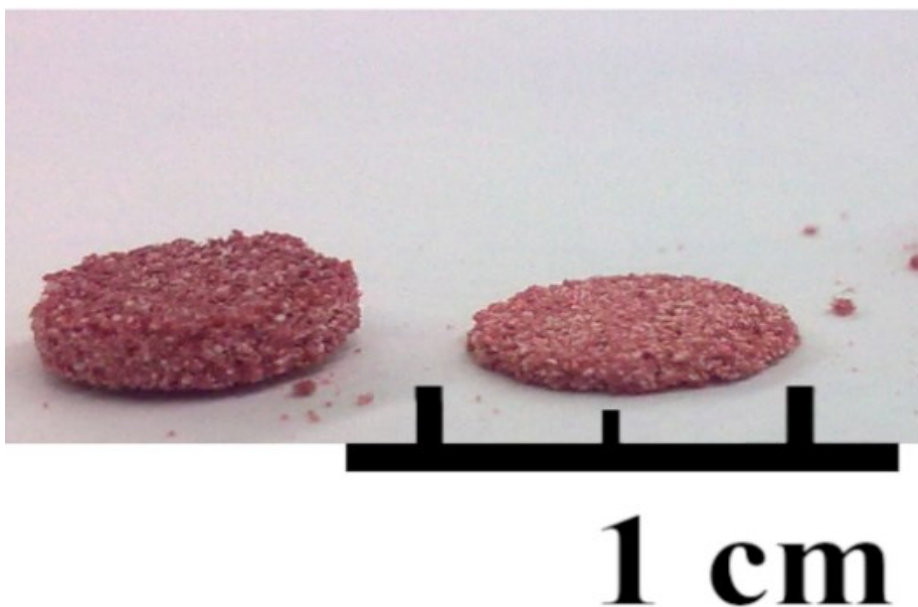
Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Hustota tablet [g/cm <sup>3</sup> ]
18	F2	80	1,2121 ± 0,0030
19	F2	100	1,2203 ± 0,0041
20	F10	80	1,2775 ± 0,0018
21	F10	100	1,2737 ± 0,0020

### **Tisky č. 22 až č. 27 – použití formulace F 11 a výběr optimální rychlosti laseru**

Pro tyto tisky bylo nutné změnit složení fyzikální směsi z důvodu nedostupnosti mannitolu Pearlitol® 100 SD. Náhradou za tuto látku byl nakonec mannitol Pardeck®M100, který má stejnou střední hodnotu velikost částic a rozdíl v sypanosti není statisticky významný. Dále byl zvýšen obsah fyzikální směsi na 40 % za účelem zkrácení doby rozpadu tablet na přijatelné hodnoty pro ODT (do 180 s). Pro tyto tisky jsme odstupňovali rychlost laseru v rozmezí od 80 mm/s do 140 mm/s. Ze zjištěných vlastností tablet potom měla být vybrána nejlepší rychlost laseru pro přípravu tablet s modelovým léčivem.

#### **Tisk č. 22**

Rychlost tohoto tisku byla nastavena na 80 mm/s. Použita byla formulace F11 obsahující 40% fyzikální směsi 2. Během tohoto tisku vznikaly tablety, u kterých během dočištění docházelo k významnému oddělování vrstev, jak můžeme vidět na Obrázku č. 25, kde je fotografie celé tablety a oddělené vrstvy. Během tohoto tisku došlo k softwarové chybě tiskárny, při které použila špatné nastavení vlastností drah laseru a tablety proto měly nižší pevnost.



*Obrázek č.25: Tisk č. 22 oddělování vrstev (F11)*

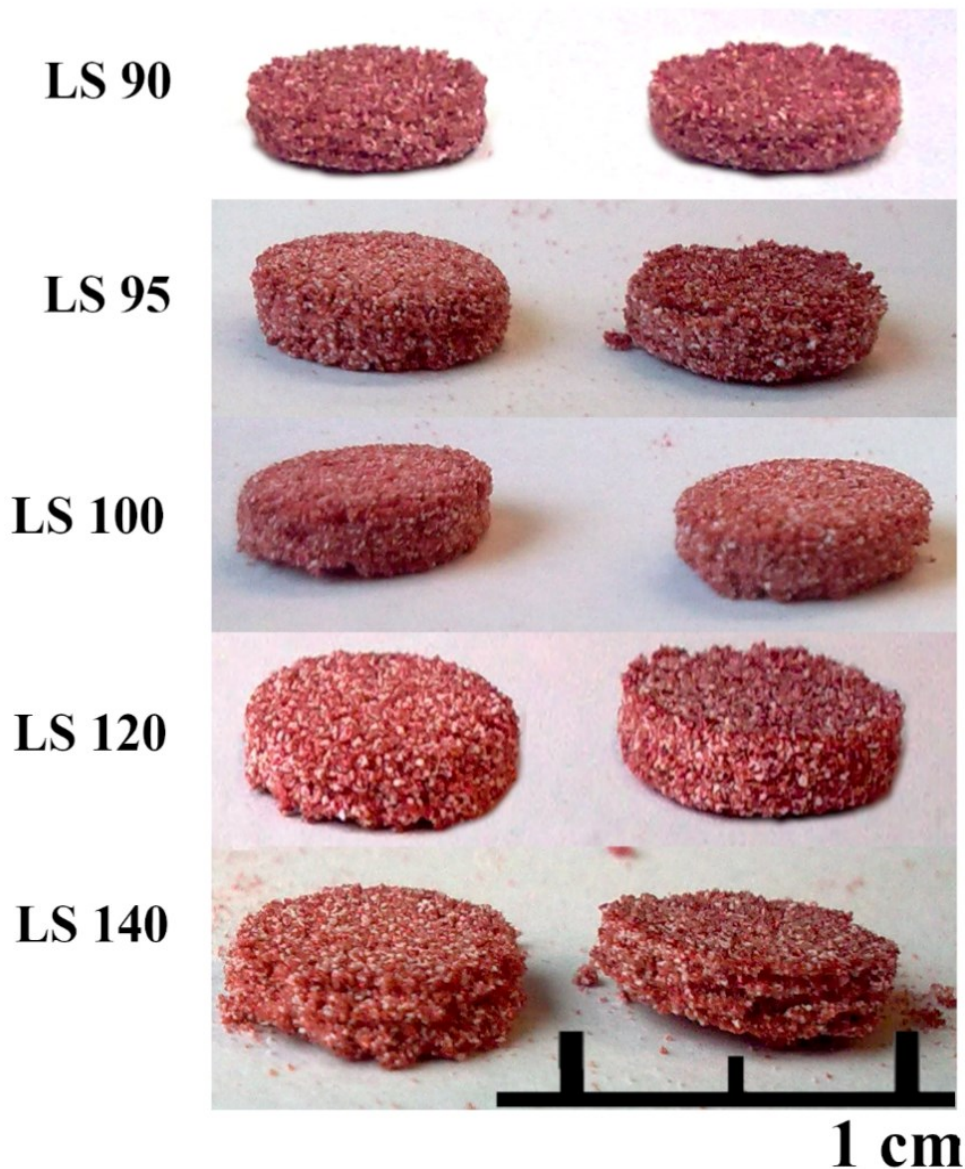
Díky tomuto problému se snížila hmotnost tablet a jejich pevnost se stala neměřitelnou. (Tabulka č. 21) Problém jsme vyřešili resetováním systému. Také jsme snížili tiskové vrstvy z 500  $\mu\text{m}$  na 400  $\mu\text{m}$ , které by mělo vést ke zvýšení hmotnosti a pevnosti tablet. Touto změnou došlo ke zvýšení množství dodané energie na jednotku objemu prášku, a tudíž i k vyššímu slinutí prášku<sup>4</sup>.

Tabulka č. 19 Porovnání hmotností tablet z tisků č. 22 až č. 27 (F11)

LS [mm/s]	Tisk č.	Ø hmotnost tablety [mg]	Počet tablet nevyhovujících zk. hmot. st.
80	22	neměřitelné	
90	23	70,8 ± 10,8	11
95	27	74,9 ± 7,5	4
100	24	64,6 ± 11,4	11
120	25	62,5 ± 5,4	4
140	26	neměřitelné	

#### Tisk č. 23 až č. 27

Pro tyto tisky byla použita také formulace F11 a nově zvolená výška vrstvy 400 $\mu\text{m}$ . Proměnnou veličinou byla rychlost laseru. U tablet se nadále nevyskytoval vážnější problém s oddělováním vrstev a tisky proběhly bezproblémově. Vizuální aspekt tablet je možné porovnat na Obrázku č. 26. Při rychlosti 140 mm/s je patrné, že opět dochází k oddělování vrstev v důsledku vyšší rychlosti laseru a tím způsobeného nedostatečného slinutí částic prášku<sup>45</sup>.



Obrázek č. 26: Porovnání tablet z tisků č. 23 až č.27 (F11)

### ***Porovnání hmotnosti***

Změřené hmotnosti tablet z jednotlivých tisků lze porovnat dle Tabulky č. 19. Dle očekávání hmotnost tablet klesala se zvyšující se rychlostí laseru. Hmotnostní variabilita byla poměrně vysoká. Výjimkou je tisk č. 22 (LS 80mms/) a tisk č.26 (LS 140 mm/s), které byly díky nedostatečnému slinutí částic a oddělování vrstev problematické na dočištění a další zkoušky, proto nejsou porovnávány s ostatními tisky. U tisku č. 26 se tablety při dočištění výrazně rozpadaly, proto nebylo možné provést jejich zvažení.

### Porovnání doby rozpadu tablet

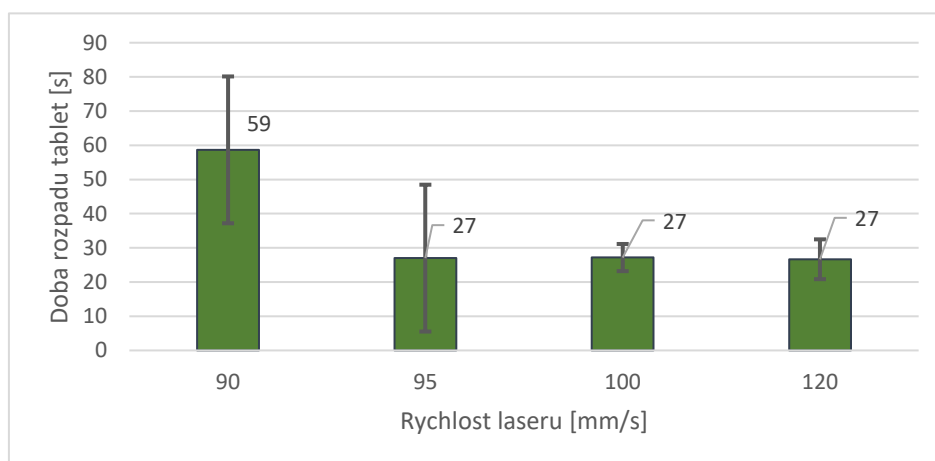
Tyto hodnoty byly změřeny a jsou uvedeny v Tabulce č. 20.

Tabulka č. 20: Doby rozpadu tablet pro tisky č. 22 až č. 27 (F11)

Rychlost laseru [m/s]	Tisk č.	Doba rozpadu tablety [s]						Ø doba rozpadu [s]
		1	2	3	4	5	6	
80	22	neměřitelné						
90	23	39	45	55	56	57	100	59 ± 21
95	27	5	10	20	29	33	65	27 ± 21
100	24	21	25	28	28	28	33	27 ± 4
120	25	20	21	25	28	31	35	27 ± 6
140	26	neměřitelné						

U tisku č. 22 nebylo provedeno měření tablet z důvodu softwarové chyby tiskárny při které použila špatné vlastnosti drah laseru a tablety proto byly nevypovídající. U tisku č. 26 nebylo možné provést tuto zkoušku z důvodu rozpadu tablet při dočištění z důvodu nízké pevnosti. Hodnoty jsou také pro lepší vizuální znázornění ještě jednou zobrazeny v Grafu č. 3, kde můžeme vidět, že mezi hodnotami pro LS 95, 100 a 120 není statisticky významný rozdíl.

Graf č. 3: Doba rozpadu tablet v závislosti na rychlosti laseru – F11



Na základě těchto poznatků byly pro tisky s obsahem modelového léčiva vybrány rychlosti laseru 90 mm/s a 100 mm/s, neboť průměrná hodnota doby rozpadu pro LS 95 měla vysokou směrodatnou odchylku, a tedy i variabilitu jednotlivých hodnot. Doby rozpadu tablet při použití obou rychlostí splňují limit na dobu rozpadu



pro tablety dispergovatelné v ústech dle evropského lékopisu (3 minuty). Při rychlosti laseru 100 mm/s je potenciál dosáhnout i doby rozpadu, která by vyhovovala požadavkům FDA pro ODT (30 sekund).<sup>47</sup>

### **Porovnání radiální pevnosti tablet**

Hodnoty byly změřeny a zaneseny do Tabulky č. 21 ve které je vidět očekávaný pokles pevnosti tablet s rostoucí rychlostí laseru, který byl na základě literatury popsán v předchozím textu. Byl tak potvrzen výše zmíněný výběr rychlostí laseru pro tisky formulace s modelovým léčivem, a to rychlosti laseru 90 a 100 mm/s. V obou případech je pevnost tablet ještě měřitelná a nedochází k jejich rozpadu při manipulaci a dočištění.

*Tabulka č. 21: Hodnoty destrukční síly a radiální pevnosti pro tisky č. 22 až č.27 (F11)*

LS [mm/s]	Tisk č.	Destrukční síla [N]	Radiální pevnost [MPa]
80	22	neměřitelné	
90	23	8,80 ± 3,68	0,25 ± 0,11
95	27	7,10 ± 3,98	0,20 ± 0,11
100	24	2,20 ± 3,55	0,06 ± 0,09
120	25	neměřitelné	
140	26	neměřitelné	

### **Porovnání hustoty tablet**

Hustota tablet byla změřena a zanesena do Tabulky č. 22. V této tabulce můžeme pozorovat, že rychlost laseru má na hustotu tablet minimální vliv. Podle našeho zjištění má vliv na hustotu tablet pouze složení formulace.

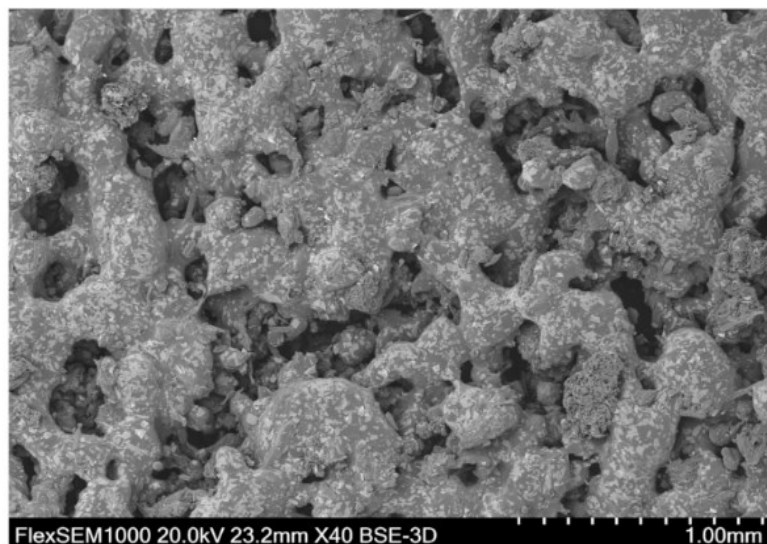
*Tabulka č. 22: Porovnání hustot tablet pro tisky č. 22 až č. 27 (F11)*

LS [mm/s]	Tisk č.	Hustota tablet [g/cm <sup>3</sup> ]
80	22	neměřitelné
90	23	1,3075 ± 0,0060
95	27	1,3078 ± 0,0051
100	24	1,3080 ± 0,0117
120	25	1,3071 ± 0,0042
140	26	neměřitelné

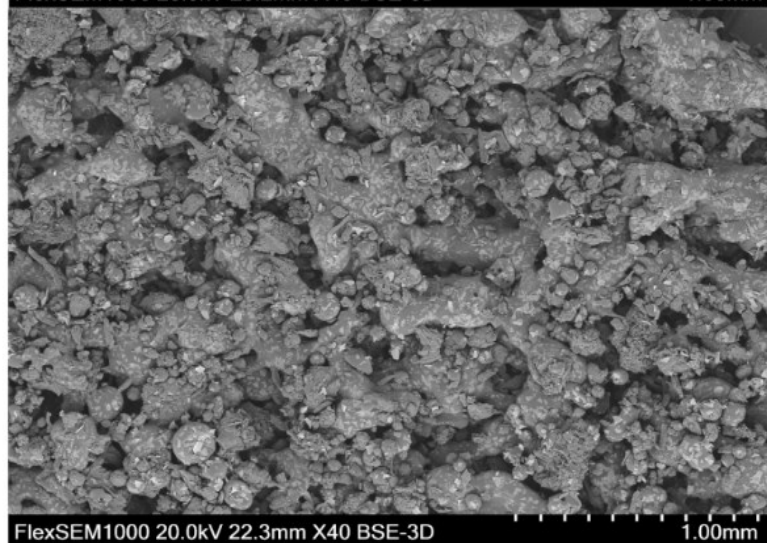
### ***Porovnání vnitřní struktury tablet***

Tablety z tisků č. 23 (LS 90 mm/s) a č. 24 (LS 100 mm/s) byly nasnímkovány elektronovým mikroskopem. Na prvním snímku (Obrázek č. 27) můžeme pozorovat povrch tablet vytištěných při rozdílné rychlosti laseru.

**Tisk 23  
LS 90**



**Tisk 24  
LS 100**



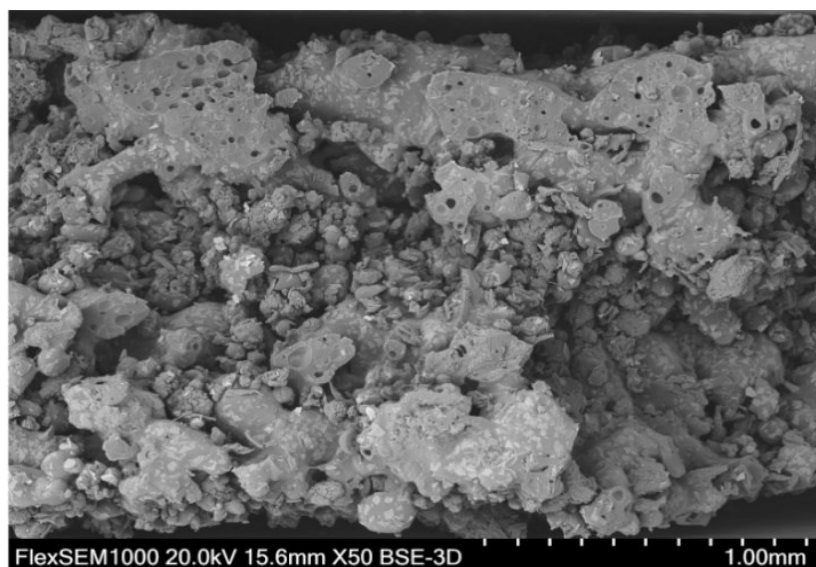
*Obrázek č 27: Porovnání povrchu tablet z tisku č.23 a č. 24 (F11)*

Opět můžeme sledovat nárůst množství pórů zvyšující se s rychlostí laseru. Snížení rychlosti laseru o 10 mm/s vedlo dle Tabulky č. 20 ke zdvojnásobení doby rozpadu tablety. Můžeme tedy pozorovat, jak drobná změna rychlosti laseru vede k významné změně vlastností tablet.

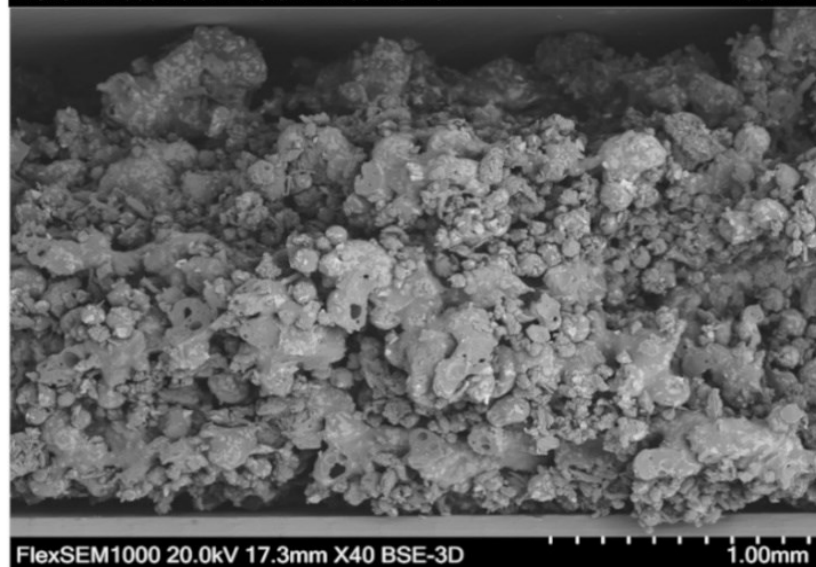
Dále byl pořízen snímek lomu tablet. (Obrázek č. 28) Z tohoto snímku je patrné, že tablety tištěné při nižší rychlosti laseru mají více slinuté vrstvy. Nicméně u obou

rychlostí můžeme pozorovat, že vnitřní struktura tablet je velmi pórovitá a díky tomu je umožněn rychlý rozpad tablet. Námi zjištěné údaje souhlasí s literaturou<sup>49</sup>.

**Tisk 23  
LS 90**



**Tisk 24  
LS 100**



*Obrázek č.28: Porovnání lomu tablet z tisků č. 23 a č.24 (F11)*

## **7.6 Sintrování vybrané formulace s modelovým léčivem**

Pro tyto dva tisky byla připravena formulace F12 se 40 % FS 2 a 5 % modelového léčiva paracetamolu. Na základě výše zjištěných dat jsme se rozhodli pro dva tisky a to tisk č. 28, pro který byla nastavena rychlost laseru 90 mm/s a pro tisk č 29 s rychlostí

laseru 100 mm/s. Vzhled tablet je možné hodnotit podle Obrázku č. 29. Výsledky tisku shrnuje následující text a tabulky.



Obrázek č. 29: Tablety z tisků č. 28 a č. 29 s obsahem paracetamolu (F12)

#### **Porovnání hmotnosti tablet**

Hmotnost tablet byla určena a zanesena do následující Tabulky č 23. Do tabulky byly také přidány hodnoty tisků č 23 a č.24 (formulace F11 se 40 % FS2), které byly tištěny při stejné rychlosti laseru jako tablety s modelovým léčivem, a proto je lze porovnat s těmito tisky jako placebo tablety. Tablety z obou tisků měly vyšší hmotnost než placebo tablety z tisků č. 23 a č. 24. Za povšimnutí stojí, že tablety s obsahem léčiva vyhovovaly zkoušce hmotnostní stejnoměrnosti tablet.

Tabulka č. 23: Hmotnosti tablet – tisk č.23, č.24, č. 28, č. 29

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Ø hmotnost tablety [mg]	Počet tablet nevyhovujících zk. hmot. st.
23	F11	90	70,8 ± 10,8	11
24	F11	100	64,6 ± 11,4	11
28	F12	90	84,6 ± 3,3	0
29	F12	100	79,3 ± 3,1	0

#### **Porovnání radiální pevnosti tablet**

Pevnost tablet byla změřena a zanesena do Tabulky č. 24. Pro porovnání byly přidány placebo tablety – tisky č. 23 a č.24.V tabulce můžeme sledovat, že rozdíl

v pevnosti mezi placebo tabletami a tabletami s modelovým léčivem nebyl statisticky významný. Pevnost tablet s obsahem paracetamolu umožňovala bezproblémovou manipulaci a dočištění tablet. Tisk č. 24 by měl dosahovat vyšší pevnosti, ale v důsledku softwarové chyby tiskárny byl tento tisk proveden s jiným nastavením drah laseru, a proto vykazuje nižší pevnost, než která je očekávána. Z důvodu nedostatku času a softwarových problémů nebyl tisk zopakován.

*Tabulka č. 24: Radiální pevnost tablet – tisk č. 23, č. 24, č. 28, č. 29*

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Destrukční síla [N]	Radiální pevnost [MPa]
23	F11	90	8,80 ± 3,68	0,25 ± 0,11
24	F11	100	2,20 ± 3,55	0,06 ± 0,09
28	F12	90	8,50 ± 1,72	0,27 ± 0,04
29	F12	100	9,80 ± 1,62	0,26 ± 0,04

#### **Porovnání doby rozpadu tablet**

Rozpadavost byla změřena a výsledky byly zaneseny do následující Tabulky č. 25. Do tabulky byly také přidány tisky placebo tablet sloužící pro porovnání s tisky č. 28 a č. 29.

*Tabulka č. 25: Porovnání rozpadavosti tablet tisků č. 23, č. 24, č. 28, č. 29*

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Doba rozpadu tablety [s]						Ø doba rozpadu [s]
			1	2	3	4	5	6	
23	F11	90	39	45	55	56	57	100	59 ± 21
24	F11	100	21	25	28	28	28	33	27 ± 4
28	F12	90	31	32	40	40	40	66	42 ± 13
29	F12	100	17	21	23	25	29	35	25 ± 6

Došlo ke statisticky nevýznamné změně doby rozpadu tablet s obsahem paracetamolu (tisk č. 28 a č. 29) oproti placebo tabletám (tisk č. 23 a č. 24). Můžeme také dle očekávání sledovat pokles doby rozpadu u jednotlivých formulací při zvýšení rychlosti laseru. Všechny tyto čtyři tisky by splnily normy Českého lékopisu pro tablety dispergovatelné v ústech, a to rozpad do tří minut<sup>48</sup>. Dobu rozpadu těchto tablet (tisk č. 29) můžeme porovnat s tabletami, o kterých se zmiňuje práce Finy<sup>49</sup>. Ve své práci mimo jiné připravil tablety přibližně podobného složení

(5 % paracetamolu, 3% barviva Gold Sheen a 92 % Kollidonu<sup>®</sup> VA64) za použití stejné tiskárny, teploty komory, povrchu a rychlosti laseru (100 mm/s). Rozdílná byla jeho velikost tablet (10x3,6 mm) oproti naší práci (9x3 mm). Tablety zmíněné v jeho práci dosahovaly hmotnosti  $230.4 \pm 0.8$  mg a destrukční síly  $171.2 \pm 7.5$  N. Vzhledem k vysoké pevnosti také dosahovaly vysoké doby rozpadu >600 s. V naší práci jsme díky použití nižšího množství nosného polymeru a vyššího množství pomocných látek dosáhly při stejné rychlosti laseru a teploty tisku mnohem lepší doby rozpadu.

### ***Porovnání hustoty tablet***

Výsledky byly změřeny a zaneseny do Tabulky č. 26 a pro porovnání byly přidány také výsledky placebo tablet (tisk č. 23 a č.24). Z tabulky můžeme opět pozorovat vliv formulace na hustotu tablet. Je zde znatelný rozdíl mezi formulací F11 (tisk č. 23 a č. 24) a formulací F12 (tisk č. 28 a č.29). Hustota tablet s obsahem léčiva je nižší než u placebo tablet.

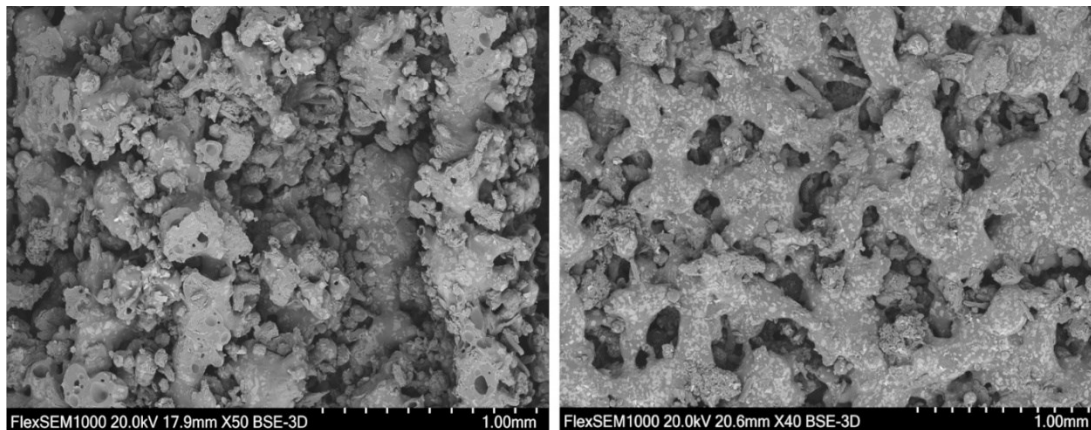
*Tabulka č.26: Porovnání hustoty placebo tablet a tablet s modelovým léčivem*

Tisk č.	Formulace	LS [mm/s]	Hustota tablet [g/cm <sup>3</sup> ]
23	F11	90	$1,3075 \pm 0,0060$
24	F11	100	$1,3080 \pm 0,0117$
28	F12	90	$1,2925 \pm 0,0024$
29	F12	100	$1,2976 \pm 0,0027$

### ***Vnitřní struktura tablet***

U tablet z tisku č. 29 (LS 100 mm/s) byl nasnímán povrch i lom tablety. (Obrázek č. 30) Na povrchu tablety můžeme pozorovat vysoké množství hlubokých pórů, které umožňují průnik kapaliny do středu tablety a její snadný rozpad. Na snímku lomu tablety nejsou tak výrazně znatelné jednotlivé vrstvy slinutého prášku oproti

Obrázku č. 12, který byl pořízen při tisku č. 2, jehož cílem bylo vytvořit co nejpevnější tablety. Díky absenci velmi slinutých vrstev může kapalina proniknout snadno do vnitřních prostorů tablety a díky tomu dosahujeme přijatelné doby rozpadu.



**Lom tablety**

**Povrch tablety**

*Obrázek č. 30: Lom a povrch tablety – tisk č.29 (F12)*

## 8 Závěr

Závěry práce jsou shrnuty v následujících bodech.

1. Jako optimální barvivo pro zvýšení absorbance práškové směsi bylo vybráno metalické barvivo Candurin® NXT Ruby Red.
2. Významnou vlastností prášku pro průběh tisku a nastavení výšky vrstvy je jeho sypnost. Lepší sypnost umožňuje tisk v tenčích vrstvách.
3. Rychlost laseru má přímý vliv na radiální pevnost, hmotnost, dobu rozpadu a pórovitost tablet. Konkrétně snižující se rychlost laseru zvyšuje radiální pevnost tablet, hmotnost tablet, prodlužuje dobu rozpadu tablet a zároveň také snižuje pórovitost.
4. Formulace s obsahem fyzikální směsi vykazují lepší sypnost než směsi s obsahem PODT.
5. Pokles podílu nosného polymeru snižuje pevnost tablet a dobu rozpadu.
6. Pro přípravu ODT nejvíce vyhovovala placebo formulace se 40 % FS 2.
7. Při rychlosti laseru 90 a 100 mm/s byly připraveny tablety s 5% obsahem modelového léčiva, vyhovující zkoušce hmotnostní stejnoměrnosti a zkoušce doby rozpadu pro ODT.



## 9 Literatura

---

(1) TRACY, Timothy, Lei WU, Xin LIU, Senping CHENG a Xiaoling LI. 3D printing: Innovative solutions for patients and pharmaceutical industry. *Int. J. Pharm.* [online]. 2023, **631** [cit. 2023-03-24]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122480

(2) Elbl, J., Muselík, J. a Franc, A. (2019) „Využití 3D tisku při přípravě a výrobě léků“, *Chemické listy*, 113(5), s. 301–306. Dostupné z: <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/3355> (Viděno: 29 prosinec 2022). ISSN 1213-7103

(3) KHATRI, Pinak, Mansi K. SHAH a Namrata VORA. Formulation strategies for solid oral dosage form using 3D printing technology: A mini-review. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* [online]. 2018, **46**, 148-155 [cit. 2022-12-29]. ISSN 17732247. Dostupné z: doi:10.1016/j.jddst.2018.05.009

(4) MADŽAREVIĆ, Marijana, Đorđe MEDAREVIĆ, Stefan PAVLOVIĆ, Branka IVKOVIĆ, Jelena ĐURIŠ a Svetlana IBRIĆ. Understanding the Effect of Energy Density and Formulation Factors on the Printability and Characteristics of SLS Irbesartan Tablets—Application of the Decision Tree Model. *Pharmaceutics* [online]. 2021, **13**(11) [cit. 2023-01-03]. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics13111969

(5) Sintratec AG, Sintratec. In: *FAQ* [online]. [cit. 2023-01-03]. Dostupné z: <https://sintratec.com/faq/>

---

(6) SCHMID, Manfred, Antonio AMADO a Konrad WEGENER. *Polymer powders for selective laser sintering (SLS)* [online]. In: . 2015, 160009- [cit. 2022-12-29]. Dostupné z: doi:10.1063/1.4918516

(7) KRUTH, J.-P., G. LEVY, F. KLOCKE a T.H.C. CHILDS. Consolidation phenomena in laser and powder-bed based layered manufacturing. *CIRP Annals* [online]. 2007, **56**(2), 730-759 [cit. 2023-01-03]. ISSN 00078506. Dostupné z: doi:10.1016/j.cirp.2007.10.004

(8) LIGON, Samuel Clark, Robert LISKA, Jürgen STAMPFL, Matthias GURR a Rolf MÜLHAUPT. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chem. Rev.* [online]. 2017, **117**(15), 10212-10290 [cit. 2023-01-03]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrev.7b00074

(9) GOODRIDGE, R D, K W DALGARNO a D J WOOD. Indirect selective laser sintering of an apatite-mullite glass-ceramic for potential use in bone replacement applications. *Proc. Inst. Mech. Eng. Part H-J. Eng. Med., Part H: Journal of Engineering in Medicine* [online]. 2006, **220**(1), 57-68 [cit. 2023-01-03]. ISSN 0954-4119. Dostupné z: doi:10.1243/095441105X69051

(10) BASF Pharma: Kollidon® VA 64. *Technical Documentation*. [online]. [cit. 2022-12-29]. Dostupné z: <https://pharma.basf.com/products/kollidon-va-64>

(11) BASF Pharma: Kollicoat® IR. *Technical Documentation*. [online]. [cit. 2022-12-29]. Dostupné z: <https://pharma.basf.com/products/kollicoat-ir>

---

( 12 ) EVONIK: EUDRAGIT<sup>®</sup> Functional polymers for oral solid dosage forms. *EUDRAGIT<sup>®</sup> Brochure* [online]. [cit. 2022-12-29]. Dostupné z: <https://healthcare.evonik.com/en/drugdelivery/oral-drug-delivery/oral-exipients/eudragit-portfolio>

( 13 ) MERCKGROUP: 120608 Candurin<sup>®</sup> Gold Sheen. *Documentation - certificates of analysis* [online]. [cit. 2022-12-29]. Dostupné z: <https://www.merckgroup.com/en/products/pm/120608.html>

(14) EUR-LEX: Document 32022R0063. *Nariadení Komise (EU) 2022/63 ze dne 14. ledna 2022* [online]. [cit. 2022-12-29]. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX%3A32022R0063&qid=1642589548644>

(15) MERCKGROUP: 120624 Candurin<sup>®</sup> NXT Ruby Red. *Documentation - certificates of analysis* [online]. [cit. 2022-12-29]. Dostupné z: <https://www.merckgroup.com/en/products/pm/120624.html>

(16) DAVIS, Daniel A., Rishi THAKKAR, Yongchao SU, Robert O. WILLIAMS a Mohammed MANIRUZZAMAN. Selective Laser Sintering 3-Dimensional Printing as a Single Step Process to Prepare Amorphous Solid Dispersion Dosage Forms for Improved Solubility and Dissolution Rate. *J. Pharm. Sci.* [online]. 2021, **110**(4), 1432-1443 [cit. 2023-01-03]. ISSN 00223549. Dostupné z: [doi:10.1016/j.xphs.2020.11.012](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.11.012)

---

( 17 ) YANG, Yan, Yingying XU, Sainan WEI a Weiguang SHAN. Oral preparations with tunable dissolution behavior based on selective laser sintering technique. *Int. J. Pharm.* [online]. 2021, **593** [cit. 2022-12-28]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120127

( 18 ) AHO, Johanna, Johan Peter BØTKER, Natalja GENINA, Magnus EDINGER, Lærke ARNFAST a Jukka RANTANEN. Roadmap to 3D-Printed Oral Pharmaceutical Dosage Forms: Feedstock Filament Properties and Characterization for Fused Deposition Modeling. *J. Pharm. Sci.* [online]. 2019, **108**(1), 26-35 [cit. 2022-12-28]. ISSN 00223549. Dostupné z: doi:10.1016/j.xphs.2018.11.012

( 19 ) GUECHE, Yanis A., Noelia M. SANCHEZ-BALLESTER, Sylvain CAILLEAUX, Bernard BATAILLE a Ian SOULAIROL. Selective Laser Sintering (SLS), a New Chapter in the Production of Solid Oral Forms (SOFs) by 3D Printing. *Pharmaceutics* [online]. 2021, **13**(8) [cit. 2022-12-28]. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics13081212

(20) AWAD, Atheer, Fabrizio FINA, Sarah TRENFIELD, Pavanesh PATEL, Alvaro GOYANES, Simon GAISFORD a Abdul BASIT. 3D Printed Pellets (Miniprintlets): A Novel, Multi-Drug, Controlled Release Platform Technology. *Pharmaceutics* [online]. 2019, **11**(4) [cit. 2022-12-28]. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics11040148

---

(21) BARAKH ALI, Sogra F., Eman M. MOHAMED, Tanil OZKAN, Mathew A. KUTTOLAMADOM, Mansoor A. KHAN, Amir ASADI a Ziyaur RAHMAN. Understanding the effects of formulation and process variables on the printlets quality manufactured by selective laser sintering 3D printing. *Int. J. Pharm.* [online]. 2019, **570** [cit. 2022-12-28]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118651

(22) DAVIS, Daniel A., Rishi THAKKAR, Yongchao SU, Robert O. WILLIAMS a Mohammed MANIRUZZAMAN. Selective Laser Sintering 3-Dimensional Printing as a Single Step Process to Prepare Amorphous Solid Dispersion Dosage Forms for Improved Solubility and Dissolution Rate. *J. Pharm. Sci.* [online]. 2021, **110**(4), 1432-1443 [cit. 2022-12-28]. ISSN 00223549. Dostupné z: doi:10.1016/j.xphs.2020.11.012

(23) HAMED, Rania, Eman M. MOHAMED, Ziyaur RAHMAN a Mansoor A. KHAN. 3D-printing of lopinavir printlets by selective laser sintering and quantification of crystalline fraction by XRPD-chemometric models. *Int. J. Pharm.* [online]. 2021, **592** [cit. 2022-12-28]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120059

(24) TRENFIELD, Sarah J., Hui Xian TAN, Alvaro GOYANES, David WILSDON, Martin ROWLAND, Simon GAISFORD a Abdul W. BASIT. Non-destructive dose verification of two drugs within 3D printed polyprintlets. *Int. J. Pharm.* [online]. 2020, **577** [cit. 2022-12-28]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119066

---

( 25 ) ALLAHHAM, Nour, Fabrizio FINA, Carmen MARCUTA, Lilia KRASCHEW, Wolfgang MOHR, Simon GAISFORD, Abdul W. BASIT a Alvaro GOYANES. Selective Laser Sintering 3D Printing of Orally Disintegrating Printlets Containing Ondansetron. *Pharmaceutics* [online]. 2020, **12**(2) [cit. 2022-12-28]. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics12020110

( 26 ) MANCISIDOR, A.M., F. GARCIANDIA, M. San SEBASTIAN, P. ÁLVAREZ, J. DÍAZ a I. UNANUE. Reduction of the Residual Porosity in Parts Manufactured by Selective Laser Melting Using Skywriting and High Focus Offset Strategies. *Physics Procedia* [online]. 2016, **83**, 864-873 [cit. 2023-01-04]. ISSN 18753892. Dostupné z: doi:10.1016/j.phpro.2016.08.090

(27) TRACY, Timothy, Lei WU, Xin LIU, Senping CHENG a Xiaoling LI. 3D printing: Innovative solutions for patients and pharmaceutical industry. *Int. J. Pharm.* [online]. 2023, **631** [cit. 2023-01-04]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122480

(28) Sintratec: Downloads. *SINTRATEC KIT ASSEMBLY MANUAL & INITIAL COMMISSIONING* [online]. [cit. 2023-01-04]. Dostupné z: <https://sintratec.com/knowledge/academy/download/>

(29) Susquehanna University. A cubic unit cell of the gyroid [foto]. In: The Gyroid Triply Periodic Minimal Surface [online]. [cit. 2023-01-25]. Dostupné z: <http://facstaff.susqu.edu/brakke/evolver/examples/periodic/gyroid/gyroid.html>

---

(30) FINA, Fabrizio, Alvaro GOYANES, Christine M. MADLA, et al. 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* [online]. 2018, **547**(1-2), 44-52 [cit. 2023-01-04]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2018.05.044

(31) AWAD, Atheer, Aliya YAO, Sarah J. TRENFIELD, Alvaro GOYANES, Simon GAISFORD a Abdul W. BASIT. 3D Printed Tablets (Printlets) with Braille and Moon Patterns for Visually Impaired Patients. *Pharmaceutics* [online]. 2020, **12**(2) [cit. 2023-01-03]. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics12020172

(32) FINA, Fabrizio, Christine M. MADLA, Alvaro GOYANES, Jiaxin ZHANG, Simon GAISFORD a Abdul W. BASIT. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* [online]. 2018, **541**(1-2), 101-107 [cit. 2023-01-04]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2018.02.015

(33) ZHANG, Z., X.X. YAO a P. GE. Phase-field-model-based analysis of the effects of powder particle on porosities and densities in selective laser sintering additive manufacturing. *Int. J. Mech. Sci.* [online]. 2020, **166** [cit. 2023-01-04]. ISSN 00207403. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijmecsci.2019.105230

(34) LEONG, K F, K K S PHUA, C K CHUA, Z H DU a K O M TEO. Fabrication of porous polymeric matrix drug delivery devices using the selective laser sintering technique. *Proc. Inst. Mech. Eng., Part H: Journal of Engineering in Medicine* [online]. 2001, **215**(2), 191-192 [cit. 2023-01-04]. ISSN 0954-4119. Dostupné z: doi:10.1243/0954411011533751

---

(35) SALMORIA, G.V., M.R. CARDENUTO, C.R.M. ROESLER, K.M. ZEPON a L.A. KANIS. PCL/Ibuprofen Implants Fabricated by Selective Laser Sintering for Orbital Repair. *Procedia CIRP* [online]. 2016, **49**, 188-192 [cit. 2023-01-03]. ISSN 22128271. Dostupné z: doi:10.1016/j.procir.2015.11.013

(36) SALMORIA, G. V., F. E. VIEIRA, G. B. GHIZONI, I. M. GINDRI a L. A. KANIS. Additive Manufacturing of PE/Fluorouracil Waffles for Implantable Drug Delivery in Bone Cancer Treatment. *International Journal of Engineering Research & Science* [online]. 2017, **3**(6), 62-70 [cit. 2023-01-03]. ISSN 23956992. Dostupné z: doi:10.25125/engineering-journal-IJOER-JUN-2017-12

(37) Guidechem. *PVP/VA 64 Powder/Copovidone: Product details* [online]. [cit. 2023-01-06]. Dostupné z: <https://www.guidechem.com/trade/pvp-va-64-powder-copovidone-id4476679.html>

(38) ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.34 Sypná hustota a setřesná hustota prášků. Praha: Grada Publishing a. s., 2021, s. 431–433. ISBN 978-80-271-3253-9

(39) ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.36 Tok prášku. Praha: Grada Publishing a. s., 2021, s. 433–436. ISBN 978-80271-3253-9.

(40) Autodesk, Inc. *Tinkercad: Tvorba 3D digitálních modelů* [online]. [cit. 2023-01-08]. Dostupné z: <https://www.tinkercad.com/>



---

(41) ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.5. Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem. Praha: Grada Publishing a. s., 2021, ISBN 978-80- 271-3253-9

(42) ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.8 Pevnost tablet. Praha: Grada Publishing a. s., 2021, s. 283. ISBN 978-80271-3253-9.

( 43 ) ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.1 Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek. Praha: Grada Publishing a. s., 2021, s. 370–372. ISBN 978- 80271-3253-9.

(44) MUHAMAD DAMANHURI, Amir Abdullah, Azian HARIRI, Mohd Rizal ALKAHARI, Muhammad Hafidz Fazli MD FAUADI a Siti Farhana ZAINAL BAKRI. Indoor Air Concentration from Selective Laser Sintering 3D Printer using Virgin Polyamide Nylon (PA12) Powder: A Pilot Study. *Int. J. Integr. Eng.* [online]. 2019, 11(5) [cit. 2023-03-12]. ISSN 2229838X. Dostupné z: doi:10.30880/ijie.2019.11.05.019

(45) GOODRIDGE, R.D., C.J. TUCK a R.J.M. HAGUE. Laser sintering of polyamides and other polymers. *Prog. Mater. Sci.* [online]. 2012, **57**(2), 229-267 [cit. 2023-03-21]. ISSN 00796425. Dostupné z: doi:10.1016/j.pmatsci.2011.04.001

( 46 ) N. P. KARAPATIS, G. EGGER, P.-E. GYGAX a R. GLARDON. *Optimization of Powder Layer Density in Selective Laser Sintering* [online]. 1999 [cit. 2023-03-21]. Dostupné z: doi:10.26153/tsw/746

---

(47) FDA, *Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets* (Rockville, MD, Dec. 2008) [online]. [cit. 2023-21-04].  
Dostupné z: [www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2007-D-0365-gdl.pdf](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2007-D-0365-gdl.pdf)

(48) ČESKÝ LÉKOPIS 2009–1. Díl. *Tabulettae perorales pro dispersione*. Praha: Grada Publishing a. s., 2021, s. 829. ISBN 978-80-247-2994-7

(49) FINA, Fabrizio, Christine M. MADLA, Alvaro GOYANES, Jiaxin ZHANG, Simon GAISFORD a Abdul W. BASIT. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* [online]. 2018, **541**(1-2), 101-107 [cit. 2023-03-23]. ISSN 03785173. Dostupné z: [doi:10.1016/j.ijpharm.2018.02.015](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.015)