

# Yazıcılar ve Baskı Teknolojilerinin Farmasötik Alanda Kullanımı

Ece ÇOBANOĞLU\* , Cem VARAN\*\* , Erem BİLENSOY\*\*\*

*Printers and Printing Technologies in the Pharmaceutical Field*

## SUMMARY

Currently, the importance of personalized medicine and the widespread use of 3D production techniques in almost all industrial fields, pave the way for the preparation of personalized and customizable pharmaceutical dosage forms with 3D printers. New 3D production techniques are developed and their applicability to the pharmaceutical industry is being investigated day by day. This review is aimed to evaluate printing technologies, which will play an important role in future pharmaceutical manufacturing along with a detailed review of publications about 2D and 3D printing techniques. Within the scope of the review, printing techniques were compared with each other from a pharmaceutical and biomedical perspective, and possible predictions about how an ideal production method were discussed by revealing the possible advantages and disadvantages of these innovative techniques.

**Key Words:** 2D Printer, 3D Printer, Drug, Personalized Medicine, Pharmaceuticals, Printing Technology

*Yazıcılar ve Baskı Teknolojilerinin Farmasötik Alanda Kullanımı*

## ÖZ

Günümüzde kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının önem kazanması ve 3B'li üretim tekniklerinin neredeyse tüm endüstri alanlarında yaygınlaşması, kişiselleştirilebilir, doz esnekliği sağlayan ilaç formülasyonlarının 3B'li yazıcılar ile hazırlanmasının önünü açmaktadır. Her geçen gün yeni bir 3B üretim tekniği gelişmekte ve ilaç endüstrisine uygulanabilirliği araştırılmaktadır. Geleceğin ilaç üretiminde yer alacak olan bu baskı teknolojilerinin detaylı olarak irdelenmesi amacı ile bu derleme son yıllarda hayatımıza girmiş 2B ve 3B baskı tekniklerine detaylı olarak yer vermenin yanı sıra bu teknolojilerin ilaç üretiminde kullanımına dahil güncel yayınlara da değinmektedir. Derleme kapsamında 3B baskı teknikleri birbirleri ile kıyaslanmış, olası üstünlük ve sakıncaları ortaya konularak ideal bir üretim yönteminin nasıl olabileceği hakkında ön görüşlere yer verilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** 2B yazıcı, 3B yazıcı, Baskı teknolojisi, Farmasötikler, İlaç, Baskı Teknolojisi

Received: 25.05.2020

Revised: 26.08.2020

Accepted: 3.09.2020

\* ORCID: 0000-0002-4804-7495, Mersin Üniversitesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 33169 – Mersin

\*\* ORCID: 0000-0002-9391-8691, Hacettepe Üniversitesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100 - Ankara

\*\*\* ORCID: 0000-0003-3911-6388, Hacettepe Üniversitesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100 - Ankara

## GİRİŞ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşlı nüfusun artışı ile birlikte kronik hastalıklara sahip ve rutin olarak günde birden çok ilaç alması gereken hasta sayısı artmaktadır (Amanacharla ve Ponnaluri, 2015). Çoklu ilaç kullanımı, hasta uyuncunu azaltmakta, ayrıca hastanın ilaç dozlarını unutmasına zemin hazırlayarak ilaç tedavisinin etkinliğini azaltmaktadır. Özellikle geriatrik hastalar için akılcı ilaç uygulamaları günümüzde oldukça önemlidir. Bu hastalara uygulanacak bireyselleştirilmiş tedaviler ve ilaçlar, hasta uyuncunu ve tedavinin etkinliğini olumlu yönde etkileyecektir. Günümüzde ilaç tedavisi kısaca “tek ilaç ve tek doz herkese uyar” yaklaşımına dayanmaktadır. Ancak hastaların yaş, genetik yapı, çevresel faktörler ve fizyolojik şartlar gibi bireysel farklılıkları nedeniyle, ilaç tedavisine gösterdikleri yanıtın farklılık gösterdiği bilinmektedir (Xie ve Frueh, 2005; Meyer ve ark., 2013). Günümüzde geleneksel üretim yöntemleri ile bireyselleştirilmiş ilaçların üretimi mümkün değildir. Bu nedenle bireyselleştirilmiş ilaçların geliştirilebilmesi için ilaç endüstrisinin yeni üretim teknolojilerine ihtiyacı vardır. 2 boyutlu (2B) ve 3 boyutlu (3B) baskı teknolojileri bireyselleştirilmiş ilaçların hızlı, ucuz, esnek ve pratik bir şekilde üretiminde umut vaatmektedir.

2B ve 3B yazıcıların hayatımıza girmesi ve yaygınlaşması, birçok farklı sektördeki üretim yöntemlerini etkilemekte ve sanayi üretiminin geleceğini şekillendirmektedir. Bu sistemlerin ilaç endüstrisine dahil olması ile bireyselleştirilmiş ilaçların üretimi de mümkün olmaktadır. Günümüzde bu sistemlerin oldukça hızlı bir şekilde gelişmesi ve yaygınlaşması terminolojik karışıklıkları da yanında getirmektedir. Bazı kaynaklarda 3B’li baskı teknolojisi “eklemeli üretim” (additive manufacturing) olarak da geçmektedir. Bu karışıklığın ortadan kaldırılması amacı ile, Uluslararası Standartlar Teşkilatı (ISO) üç boyutlu baskı veya eklemeli üretim terimini, bir baskı kafası, püskürtme ucu veya başka bir yazıcı teknolojisi kullanılarak bir malzemenin biriktirilmesi yoluyla 3B’li nesnelerin imâl edilmesi olarak tanımlamıştır (ISO/

ASTM, 2015). Benzer şekilde İngiliz Standartları Enstitüsü, 3B baskı ile eklemeli üretim terimlerini benzer olarak kabul etmektedir ve farklı çalışmalarda bu iki terimin birbiri yerine kullanıldığı görülmektedir. Standart terminoloji çağrularına rağmen, Amerikan Makine Mühendisleri Birliği ise, “3B baskı” yerine “eklemeli üretim” terimini benimsemiş ve kullanmaktadır. Farmasötik alanda “eklemeli üretim terimi bazı çalışmalarda tercih edilmekle birlikte, tablet, kaplama veya kapsül doldurma gibi ilave işlemleri veya katkı maddelerini ve eksipyanları nitelendirebileceği düşünüldüğünden terminolojik karışıklıklara neden olabilmektedir (Norman ve ark., 2017; Dumitrescu ve ark., 2018). Bu derleme kapsamında “3B baskı” terminolojisi temel alınmıştır. Bunun yanı sıra literatürde bazı yazarların, 3B baskılı katı oral dozaj şekli için “printlet” terimini de kullandığının belirtilmesinde yarar vardır (Trenfield ve ark., 2018).

3B baskı teknolojisi, geleneksel üretim tekniklerinden farklı olan ve hızlı prototipleme konusunda ilgi çeken eklemeli bir üretim tekniğidir. 3B baskı teknolojisi; mühendislik, ürün tasarımı ve üretimde devrim niteliğinde yenilikçi bir teknoloji olarak hayatımıza girmiş ve etkisini endüstrinin birçok alanında göstermektedir. Bu teknoloji ile, dijital 3B modellerden 3B fiziksel nesnelerin hızlı bir şekilde üretimi mümkündür (Roopavath ve Kalaskar, 2017).

Bu teknolojinin en büyük üstünlüklerinden biri, bilgisayar destekli olarak karmaşık şekilleri ve geometrik yapıları üretmek için kullanılabilir olmasıdır. Günümüzde sağlık alanında; medikal cihazlar, implantlar, doku rejenerasyonu, farmasötik dozaj şekilleri ve bireyselleştirilmiş tıpta 3B yazıcılar ile çalışılmaktadır (Shi ve ark., 2019). Ayrıca 3B yazıcı ile hazırlanmış bir ilaç formülasyonu olan Spritam®; Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanarak piyasaya sunulmuştur.

Günümüzde 2B ve 3B baskı teknolojileri hızlı bir şekilde gelişmekte ve her geçen gün farklı çalışma prensiplerine sahip yenilikçi yazıcılar piyasaya çıkmaktadır. Özellikle 3B yazıcılar alanındaki bu hızlı

gelişim; bu yazıcıların farmasötik ürünler için kullanımının da önünü açmaktadır. Farklı çalışma prensiplerine sahip olsalar da 2B ve 3B yazıcılar, temelde basılacak nesnenin bilgisayar destekli tasarımı (CAD) kullanılarak oluşturulması prensibine dayanır. CAD ile oluşturulan nesne 2B baskı teknolojileri ile bir yüzey üzerine basılabileceği gibi 3B baskı teknolojileri ile katmanlar halinde 3 boyutlu bir nesneyi oluşturacak şekilde de basılabilir (Şekil 1). Özellikle 3B yazıcılar, tek bir malzemenin veya birden fazla malzemenin katman basılmasına olanak sağladığı gibi, her bir katmanın şeklinin düzenlenmesine ve kompleks bir 3 boyutlu yapının oluşmasına da imkân tanır (Roopavath ve Kalaskar, 2017).



**Şekil 1.** CAD kullanılarak hazırlanmış kapsül tasarımları (Goyanes ve ark.,2015c)'ten esinlenilerek hazırlanmıştır.

Bu derleme, genel olarak 2B ve 3B baskı teknikleri hakkında kısa bir bilgi verdikten sonra bu teknolojilerin farmasötik uygulamaları ile ilgili çalışmalara odaklanacaktır.

### 1. Baskı Teknolojisinin Tarihçesi

3B baskının kökenleri, Stereolitografi (SLA)'nin Hull ve ark. tarafından icat edildiği yıl olan 1980'lere dayanmaktadır. Hull, bilgisayar modellenmiş nesnelere geliştirmek için CAD teknolojisinin kullanılması fikrini ortaya atan ilk kişidir, ayrıca ilk 3B yazıcı patenti de kendisi tarafından 1986'da alınmıştır (U.S. Patent No. 4,575,330, 1986; Roopavath ve Kalaskar, 2017). Bu tarihten itibaren 3B yazıcılar için farklı teknikler ve farklı çalışma prensipleri geliştirilmeye başlanmıştır. Bunlardan biri olan Seçici Lazer Sinterleme (SLS) teknolojisi; 1986 yılında Teksas Üniversitesi'nde lisansüstü öğrencisi olan Deckard tarafından icat edilmiştir (U.S. Patent No. 4,863,538, 1989). Bilinen bir diğer 3B baskı teknolojisi olan ve bir bağlayıcı ile tozun püskürtülerek ardışık katmanların oluşturulması

temeline dayanan 'binder jetting' veya bağlayıcı püskürtme (BJ) tekniği de Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'ndeki (MIT) Sachs grubu tarafından geliştirilmiştir (U.S. Patent No. 5,204,055, 1993).

3B yazıcıların yaygınlaşması ise Scott ve Lisa Crump'ın geliştirdiği, Eriyik Yığma Modelleme (FDM) adı verilen 3B baskı tekniğinin ortaya çıkması ile olmuştur (U.S. Patent No. 5,121,329, 1992). Günümüzde en yaygın kullanılan 3B yazıcılar, bu çalışma prensibine dayanmaktadır. Bunun dışında farklı çalışma prensiplerini temel alan 3B yazıcılar da mevcuttur. Örneğin Sanders ve arkadaşları, termoplastik polimerlerin inkjet (mürekkep püskürtme) (IJ) baskısını temel alan ilk 3B yazıcıyı piyasaya sürmüştür (U.S. Patent No. 5,740,051, 1998). Baskı teknolojilerindeki yenilikler ile birlikte 3B yazıcılar ve çalışma prensipleri her geçen gün çeşitlenmekte ve yaygınlaşmaktadır.

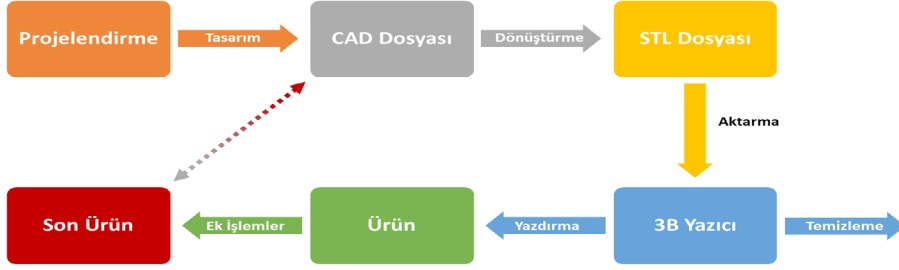
### 2. 3B Baskı Teknolojisi

3B yazıcılar, CAD'e uyumlu olarak baskı materyalini katman basan ve böylece sınırsız çeşitlilikte geometriye sahip 3B nesnelere oluşturan cihazların genel adıdır. 3B yazıcıların ilaç üretimi için basit, düşük maliyetli ve güvenilir sistemler olacağı düşünülmektedir. Bu yazıcılar ile hızlı ve kolay prototipleme yapılabilmekte, ayrıca kişiye özel esnek ve değiştirilebilir dozlarda ilaç basımı da mümkün olmaktadır. 3B yazıcılar, bir veya birden fazla etkin madde içeren ilaçların da hızlı ve yüksek hassasiyette üretilmesine olanak sağlamaktadır.

3B yazıcıların çalışma prensipleri birbirinden farklı olmasına karşın tüm 3B yazdırma işlemleri için CAD dosyasının oluşturulması, donanıma aktarılacak bir standart üçgen dili (STL) formatı, yazıcının kurulması, nesnenin uygun bir şekilde üretilmesi ve ek işlemler gibi genellikle ortak adımları içerir (Şekil 2).

3B baskı sistemleri temel üç bileşeni içermektedir;

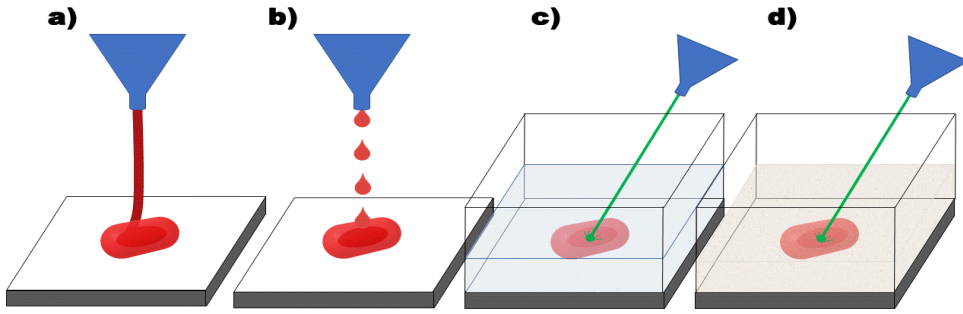
1. Donanım: 3B yazıcı
2. Yazılım: CAD'in 3B yazıcıya iletilmesinden sorumlu program ve uygun formattaki bilgisayar dosyası
3. İşlenecek Madde; 3B nesnenin oluşturulmasında kullanılan hammadde (Roopavath ve Kalaskar, 2017)



Şekil 2. 3B yazdırma işleminin gerektirdiği ortak adımlar (Zema ve ark.,2017)'ten esinlenilerek hazırlanmıştır.

Daha önce de bahsedildiği gibi günümüzde birbirinden çok farklı çalışma prensiplerine sahip 3B yazıcılar mevcuttur. Bu farklı çalışma prensiplerine sahip 3B yazıcılar ile kullanılan materyalin ekstrüzyonu, toz tabakasını bağlayan sıvıların damlatılması, ışık

yardımıyla sıvı materyalin fotopolimerizasyonu veya toz katmanların lazer ışınları kullanılarak bağlanması gibi farklı yaklaşımlar kullanılarak 3B nesnelerin oluşturulması mümkündür (Şekil 3).



Şekil 3. Farklı çalışma prensiplerine sahip 3B baskı yöntemlerinin basitleştirilmiş gösterimi a) ekstrüzyon ile, b) malzeme veya bağlayıcı püskürtülmesi ile, c) sıvı materyalin fotopolimerizasyonu ile, d) toz katmanlarının lazer ışınları kullanılarak bağlanması ile baskı. (Dumitrescu ve ark., 2018)'den esinlenilerek hazırlanmıştır.

3B yazıcılarda kullanılan farklı çalışma prensiplerini temelde 4 gruba ayırmak mümkündür. Şekil 3'de gösterildiği gibi eritilmiş katı maddeler FDM yöntemi ile jeller ise yarı katı ekstrüzyon (semisolid extrusion) (SSE) yöntemi ile katı haldeki 3B ürünleri oluşturmak için ekstrüzyon temelli yöntemler olarak uygulanmaktadır. Şekil 3b'de gösterildiği gibi "Drop-on-Demand" (DoD) temeline dayanan yazıcılar ile damla damla püskürtülen malzeme kendiliğinden katılarak 3B nesneyi oluşturabileceği gibi BJ temeli ile çalışan bir yazıcı kullanılarak püskürtülen bağlayıcı ile, toz tabakalar birbirine bağlanarak 3 boyutlu nesneler de oluşturabilir. Şekil 3c'de sıvı bir polimer havuzundan 3B nesneler fotopolimerizasyon ile elde edilmekte ve burada kullanılan ışık kaynağı lazer ise

SLA, projektör ise; Dijital Işık İşleme (DLP) yöntemi olarak adlandırılmaktadır. Şekil 3d'de ise ışık kaynağı olarak kullanılan lazer; toz katmanlarını eritip, bağlayarak 3B nesneler oluşturmakta ve bu yöntem; SLS olarak adlandırılmaktadır (Dumitrescu ve ark., 2018).

3B yazıcıların ve çalışma prensiplerinin bu denli çeşitli olması ve her geçen gün sayılarının artması, 2009 yılında Amerikan Test ve Malzemeler Derneği (ATMD)'nin eklemeli üretim standartlarının belirlenmesi için uluslararası bir komite oluşturmasına (Komite F42) ve tüm 3B baskı teknolojilerini fotopolimerizasyon, toz yatağı füzyon (powder bed fusion), malzeme püskürtme (material jetting), malzeme ekstrüzyon (material extrusion), yönlendirilmiş enerji biriktirme (directed energy deposition), bağlayıcı

püskürtme (binder jetting), levha laminasyon (sheet lamination) olmak üzere yedi ana gruba kategorize etmesine neden olmuştur (ISO/ASTM, 2015)

**Fotopolimerizasyon tekniği:** Fotopolimer içeren bir sıvı havuzunda, bir ışık kaynağı kullanarak (lazer gibi) ve seçici bir şekilde polimerizasyonun gerçekleştirilmesi sonucu 3 boyutlu nesnelerin oluşturulmasıdır. Bu tekniği kullanan teknolojilere örnek olarak; SLA, DLP ve CLIP (sürekli sıvı arayüz üretimi) teknolojileri verilebilir.

**Toz Yatağı Füzyon (PBF) tekniği:** Lazer veya bir ısı kaynağının uygulanmasıyla toz parçacıklarının birleştirilerek 3B nesnenin oluşturulmasını içeren seçici bir termal tekniktir. Bu tekniği temel alan teknolojilere SLS, MJF (çoklu püskürtmeli füzyon), doğrudan metal lazer sintereleme/seçici lazer eritme (DMLS/SLM) ve elektron demeti eritme (EBM) teknolojileri örnek olarak verilebilir.

**Malzeme Püskürtme (MJ) tekniği:** Sıvı malzemenin damlacıklar halinde bir yüzeyde seçici olarak biriktirildiği ve katılaştırılarak 3B nesnelerin oluşturulduğu bir tekniktir. Püskürtülen bu damlacıkların kendiliğinden katılaştığı DoD gibi teknolojiler olduğu gibi bir mor ötesi (UV) ışık kaynağı ile katılaştırıldığı MJ veya bir ısı kaynağı kullanılarak katılaştırıldığı nanopartikül püskürtme (NPJ) gibi teknolojiler bu tekniğe örnek olarak verilebilir.

**Malzeme Ekstrüzyon tekniği:** Malzemenin yarı katı bir biçimde seçici olarak biriktirilmesi ile 3 boyutlu nesnelerin oluşturulması temeline dayanır. Bu teknolojiye örnek olarak FDM ve SSE teknolojisi ile

çalışan yazıcılar verilebilir (Awad ve ark., 2018).

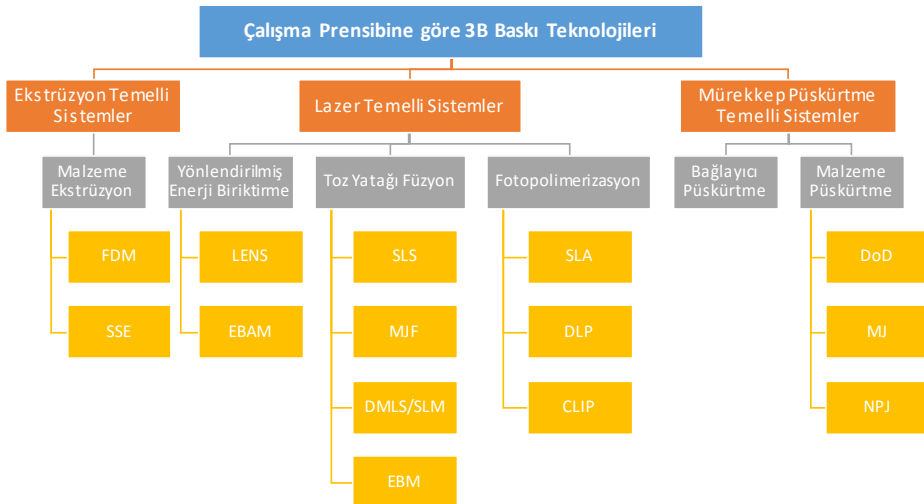
**Yönlendirilmiş Enerji Biriktirme tekniği:** Lazer gibi doğrudan bir termal enerji ile toz parçacıklarının eritilmeleri ve birleştirilmelerini temel alan bir tekniktir. Bu tekniğin kullanıldığı yazıcılara örnek olarak; lazer tasarlanmış net şekillendirme (LENS) ve elektron demeti eklemeli üretim (EBAM) tekniği verilebilir.

**Bağlayıcı Püskürtme tekniği:** Bir sıvı bağlayıcı püskürtülerek katı toz parçacıklarının seçici olarak bağlanması ve bu sayede 3B nesnenin oluşturulması temeline dayanır.

**Levha Laminasyon tekniği:** 3B nesneleri üretmek için levha şeklinde maddelerin bağlanmasını temel alan bir tekniktir. Bu teknolojiye örnek olarak lamine nesne imalat (LOM) ve ultrasonik eklemeli üretim (UAM) teknikleri verilebilir.

Amerikan Test ve Malzemeler Derneği'nin ortaya koyduğu bu sınıflandırma dışında literatürde 3B yazıcılarla ilgili birbirinden farklı sınıflandırmaları görmek de mümkündür. Bu sınıflandırmalar 3B yazıcıların çalışma prensibi, yazıcının kullandığı materyal gibi farklı parametreleri göz önünde bulundurmaktadır. 3B yazıcılar çalışma prensibine göre, ekstrüzyon temelli, mürekkep püskürtme temelli ve lazer temelli sistemler olmak üzere 3 ana başlık altında değerlendirilebilir (Şekil 4).

Bu derleme kapsamında bu 3 ana başlık altında sınıflandırılan 3B baskı teknolojileri detaylı olarak anlatılacak ve farmasötik alanda yapılan çalışmalar ile örneklendirilecektir.



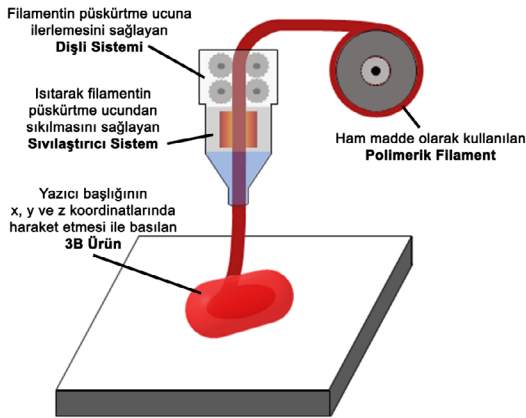
Şekil 4. 3B baskı teknolojilerinin çalışma prensibine göre 3 ana gruba sınıflandırılması. (Jamroz ve ark., 2017a)'dan esinlenilerek hazırlanmıştır.

### 3.1. Ekstrüzyon Temelli Sistemler

#### 3.1.1. Malzeme Ekstrüzyon

Malzeme ekstrüzyon yöntemi, en yaygın kullanılan 3B baskı teknolojisidir. Bu çok yönlü yöntem olan ilgi farmasötik alanda da artmaktadır. Malzeme ekstrüzyon tekniği temelde; FDM ve SSE yazıcıları kapsamaktadır (Lamichhane ve ark., 2019). Malzeme ekstrüzyon tekniğinde, malzeme; robotik olarak çalıştırılan püskürtme uçlarından ekstrüde edilir. Toz yatağı gerektiren yöntemlerin aksine, ekstrüzyon yöntemleri sayesinde herhangi bir tabaka veya yüzey üzerine baskı yapılabilmesi önemli bir üstünlük sağlamaktadır. Bununla birlikte, bir toz yatağının bulunmamasından dolayı, ekstrüde edilmiş nesnelerin yüzeyini düzleştirmek veya işlem sırasında oluşan yan ürünleri engellemek için ek işlemler gerekebilir. 3B baskı için; erimiş polimerler, macunlar, koloidal süspansiyonlar, silikonlar ve diğer yarı-katı maddeler ekstrüzyona tabi tutulabilir (Norman ve ark., 2017).

Farklı çalışma prensiplerine sahip malzeme ekstrüzyon tipi 3B yazıcılar olmasına karşın, en yaygın kullanılanları FDM veya diğer bir adı ile erimiş filament üretimi (FFF) tekniği ile çalışan 3B yazıcılardır. Diğer ekstrüzyon sistemlerinde kullanılan sıvı veya yarı katı baskı materyalleri yerine, FDM sistemlerinde, termoplastik bir polimerden oluşan katı filamentler kullanılır. Bu filament bilgisayar kontrolündeki bir dişli sistemi ve sıvılaştırıcı yardımı ile ısıtılarak püskürtme uçlarından sıkılır yani ekstrüzyona tabi tutulur ve böylece istenen geometriye sahip nesnenin soğuyarak katman katman oluşturulması sağlanır (Dumitrescu ve ark., 2018)(Şekil 5).

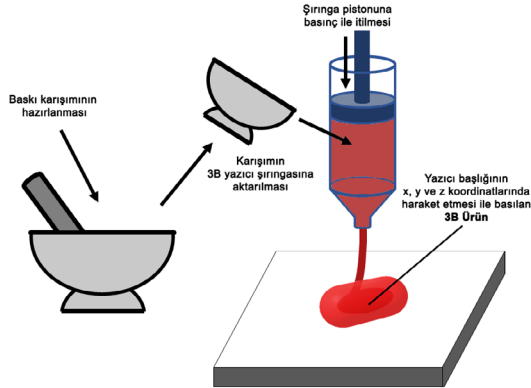


Şekil 5. FDM yönteminin şematik gösterimi (Norman ve ark., 2017)'dan esinlenilerek hazırlanmıştır.

Bu teknik ilk kez 1992 yılında geliştirilmiş ve patentlenmiştir (U.S. Patent No. 5,121,329, 1992). Günümüzde farklı firmalar tarafından bu tekniğe göre geliştirilmiş ve ticari olarak satılan birçok yazıcı mevcuttur (Goole ve Amighi, 2016). Bu teknik ile çalışan masaüstü yazıcılar oldukça ucuzdur, kullanımı kolaydır ve çok yönlü çalışmalara olanak sağlamaktadır. FDM tekniğinin çok yönlü çalışmalara olanak sağlaması ile farklı geometrilerde ilaç emdirilmiş cihazlar, ilaç taşıyıcı sistemler, kontrollü salım yapan ilaç taşıyıcılar ve hastaya spesifik tedavi edici sistemlerin yüksek tekrarlanabilirlik ve düşük maliyet ile üretilmesini de mümkün kılmaktadır. Platformun sabit olması, püskürtme başlığının üç boyutta hareket edebilmesi, platformun yatay olarak hareket edebilmesi, püskürtme başlığının dikey olarak hareket edebilmesi veya platformun üç eksenin tümü boyunca hareket edebilmesi gibi farklı konfigürasyonlara sahip FDM tekniği ile çalışan cihazlar da günümüzde mevcuttur (Zema ve ark., 2017). Pahalı olmayan ekipmanların, nispeten uçucu olmayan ve aerosolize olmayan hammaddelerin kullanımı ile FDM sistemleri, amatör kullanıcılara yönelik en popüler 3B baskı sistemleridir ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Norman ve ark., 2017). FDM teknolojisinin üstünlüklerinden biri de toz yataklı baskıya kıyasla daha yüksek rezolüsyona sahip olmasıdır. Bu durum, daha karmaşık yapı iskelelerinin oluşturulmasını ve daha iyi dozaj doğruluğu elde edilmesini sağlamaktadır (Goyanes ve ark., 2015b). FDM tekniğinde kullanılan başlıca polimerler; polilaktik asit (PLA), polivinil alkol (PVA) ve akrilonitril bütadien stiren (ABS)'dir (Goyanes ve ark., 2016a; Trenfield ve ark., 2018). PLA ve PVA polimerleri; farmasötik preparatların formülasyonunda da uzun yıllardır güvenle kullanılmaktadır (Goyanes ve ark., 2015b; Goyanes ve ark., 2016a). Kullanılan polimerlerin termal olarak stabil olmaları, uçucu ve aerosolize olmamaları farmasötik alanda kullanım açısından öne çıkan özelliklerindedir (Norman ve ark., 2017). Farmasötik alanda FDM teknolojisinin kullanılması için iki ana zorluk da söz konusudur. Bunlardan biri bu teknik için uygun filamentlerin sınırlı olması, ikincisi ise ekstrüzyon ve baskı sıcaklığı nedeniyle etkin maddenin termal stabilitesinin sağlanmasıdır (Lamichhane ve ark., 2019). Bu zorluklara

rağmen FDM teknolojisi farmasötik alanda en çok kullanan 3B baskı tekniğidir.

Bir diğer yöntem olan SSE literatürde basınç destekli mikro şırınga (pressure-assisted microsyringe) (PAM) olarak da yer almakta olup, farmasötik alana da uygulanabilirliği mevcuttur. SSE yöntemi, istenen bir 3B şekli oluşturmak için viskoz bir yarı-katı maddenin bir başlıktan veya şırıngadan sıkılmasına dayanmaktadır. Sıkma işleminin ardından katılma ve kurutma işlemi gerçekleşir (Şekil 6). Tüm bu işlemler oda sıcaklığında uygulanabileceğinden, çok çeşitli ilaçlar ve yardımcı maddeler bu sisteme uyum sağlamaktadır. Bu durum FDM teknolojisinde uygulanan ısı işlemin sunduğu sakıncaların önüne geçmekte ve SSE yönteminin önemli bir üstünlüğü olarak görülmektedir. Ayrıca, bu yöntem, mürekkep püskürtme temelli sistemlere kıyasla, tabletleri yeterli mekanik güce sahip olarak hazırlamak için nispeten basit bir yöntemdir (Cui ve ark., 2019b). 2013 yılında, SSE yöntemi; ilk kez kontrollü salım sağlayan iki katmanlı ve 3B tabletlerin geliştirilmesi için uygulanmıştır (Khaled ve ark., 2014).



Şekil 6: SSE tekniğinin tablet üretiminde şematik gösterimi (Wen ve ark., 2019) 'tan esinlenilerek hazırlanmıştır.

### 3.2. Lazer Temelli Sistemler

#### 3.2.1. Fotopolimerizasyon

Fotopolimerizasyon tekniği, 3B bir nesne üretmek için ışığa duyarlı malzemenin şekillendirilmesi temeline dayanır. Bu yöntemde; Işık yayan diyot (LED), UV veya lazer kaynağı kullanılarak sertleşebilen sıvı fotopolimerler (reçineler) kullanılır. Fotopolimerler, ışık kaynaklarına maruz kaldıklarında fiziksel veya kimyasal özelliklerini değiştiren ışığa duyarlı polime-

rik malzemelerdir. Ana ışık kaynağı genellikle, bir reaksiyon başlatan ve fotopolimerlerin özelliklerini değiştiren UV ışıktır. Sadece ışık kaynağına maruz kalan alan sertleşir, maruz kalmayan kısımlar ise sıvı olarak kalır. Bu tekniğin rezolüsyonunun yüksek olması, neredeyse kusursuz bir 3B baskının yapılabilmesini mümkün kılmaktadır (Pandey ve ark., 2014; Dumitrescu ve ark., 2018).

Fotopolimerizasyon temelli baskı teknolojilerinden biri olan SLA teknolojisinde, ışık kaynağından yollanan ışık demeti, ışıkla sertleşebilen sıvı monomer çözeltisinin üzerine bilgisayar kontrolünde hedeflendirilir ve taranır. Taranan monomerler ışığa duyarlıdır ve ışığa maruz kalmaları ile birlikte çapraz bağlanma gerçekleşir. Işığa maruz kalan monomerler, istenen 2B enine kesitleri oluşturmak için katılırken, ışığa maruz kalmayan monomerler, banyoda değişmeden sıvı halde kalır (Roopavath ve Kalaskar, 2017). Bu işlem tekrarlanarak katmanlar şeklinde 3B nesne oluşturulur.

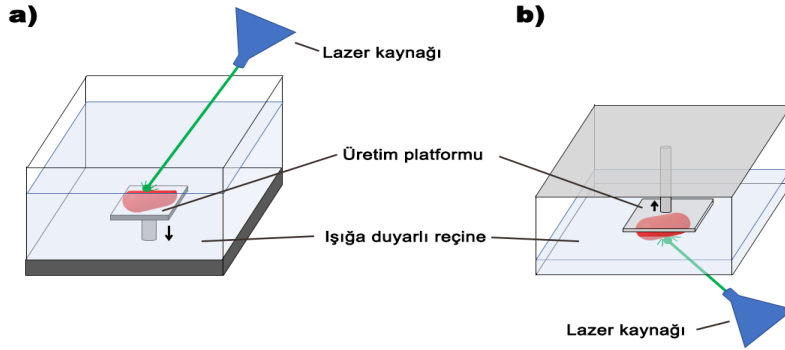
SLA teknolojisi için aşağıdan-yukarıya (bottom-up) ve yukarıdan-aşağıya (top-down) olmak üzere iki temel yaklaşım söz konusudur. Aşağıdan-yukarıya yaklaşımında; ışık, fotopolimerin yüzeyini veya çok ince üst katmanını sertleştirir. Birinci katın katılmasından sonra; platform, her kesitin kalınlığına bağlı olarak aşağı doğru hareket ettirilir, böylece sertleştirilmiş polimerin üzerinde başka bir fotopolimer reçine katmanı ortaya çıkar ve ikinci katman oluşturulmuş olur, bu katman birinci katmana bağlanır. Bu işlem istenen tasarım tamamlanana kadar devam eder (Lamichhane ve ark., 2019) (Şekil 7a).

Yukarıdan-aşağıya yaklaşımında ise, üretim platformu yukarıdadır ve ışık kaynağı reçine tankının altındadır. Reçine tankı, ışığın reçineye geçmesini sağlayan şeffaf bir pencereye sahiptir. Başlangıçta, üretim platformu, sadece ince bir reçine tabakasını sertleştirerek reçine tankının tabanına indirilir. İlk katman oluşturulduktan sonra, platform her katmanın kalınlığına göre yükseltilir. Daha sonra, başka bir taze reçine katmanı, yine ışık uygulanarak sertleştirilir, böylece ikinci katman oluşturulur (Lamichhane ve ark., 2019) (Şekil 7b). Her iki yaklaşımda da tasarım tamamlandıktan sonra, fazla reçineyi uzaklaştır-

mak için basılan ürün, alkol ile yıkanır. Ayrıca, basılı nesneyi güçlendirmek için bir UV fırın kullanılabilir (Chia ve ark., 1981; Melchels ve ark., 2010). SLA yazıcıları genellikle diğer teknikler ile çalışan 3B yazıcılardan daha yavaştır. Bunun nedeni lazer kaynağının, belli bir anda sadece küçük bir alanı şekillendirmesinden kaynaklanmaktadır (Groth ve ark., 2014).

SLA teknolojisinin en büyük üstünlüklerinden biri; çok ince kesit katmanlarında çalışılabilmesidir. İnsanda kullanım için uygun ve güvenli bir reçine formülasyonunun hazırlanması, bu teknolojinin tıp

ve eczacılık alanındaki kullanımında da çok büyük bir rol oynayacaktır. Ayrıca eczacılık alanında bu reçinelerin kullanılabilmesi için FDA gibi sağlık regülasyonu uygulayıcı kurumlar tarafından da onaylanmış polimerlerden oluşması gerekmektedir (Melchels ve ark., 2010). Reçine seçimi, ürünün fiziksel özellikleri (katılaşma oranı gibi) açısından da çok önemlidir. Ticari olarak mevcut olan stereolitografik reçinelere örnek olarak; Somos® 10122-WaterClear®, Somos® 14120-White, Somos® Nanotool™, SL-100 DMX™ verilebilir (Lamichhane ve ark., 2019).



**Şekil 7.** SLA teknolojisinin şematik gösterimi, a) aşağıdan-yukarıya b) yukarıdan-aşağıya yaklaşım ile çalışan SLA teknolojisi. (Lamichhane ve ark., 2019)' dan esinlenilerek hazırlanmıştır.

DLP teknolojisi, SLA teknolojisinin nispeten yeni geliştirilmiş bir türüdür. DLP teknolojisi, sıvı reçinelerin fotopolimerizasyonu için SLA teknolojisinde kullanılan lazer yerine bir projektör ışığı kullanır. DLP projektörünün temeli, Texas Instruments firması tarafından geliştirilen bir çiptir. Dijital bir mikro ayna cihazı olarak bilinen bu çip, saniyede binlerce kez açık ve kapalı olmak üzere iki yöne hareket edebilen yüz binlerce minik ayna içermektedir (Groth ve ark., 2014). SLA ve DLP 3B baskı teknolojileri arasındaki en büyük fark, DLP baskısında kullanılan DLP projektörünün tek bir seferde bütün bir 2B kesiti sertleştirmesidir. SLA baskıda lazerin tüm 2B kesit boyunca taraması gerektiğinden baskı süresi de uzamaktadır. Bu büyük fark nedeniyle, DLP 3B yazıcıların hızı, SLA 3B yazıcılara göre çok daha yüksektir. Bu nedenle DLP tekniği yüksek çözünürlüklü prototipleme için idealdir (Zeng ve ark., 2018; Kadry ve ark., 2019).

Yakın zamanda geliştirilen CLIP baskı teknolo-

jisi, geleneksel 3B baskı platformlarına kıyasla daha hızlı ve daha yüksek çözünürlükte baskı yapmayı sağlamaktadır. CLIP teknolojisinde, fotoaktif sıvı reçine kullanılmaktadır. DLP projektörü, oksijen ve UV geçiren bir pencereden fotoaktif sıvı reçine banyosuna bir UV ışık düzenini sağlamak için kullanılır. Malzeme, UV ışığına maruz kaldığında, reçine içindeki foto başlatıcı; serbest radikalleri üretir ve fotopolimerizasyonu başlatır. CLIP teknolojisi ise oksijen akışını kontrol ederek şekillendirilmemiş reçine oluşturur. Şekillendirilmemiş ince reçine tabakasına 'ölü bölge' denir. Bununla birlikte, oksijen; reçineye geçiren pencereden yayıldığında, düşük enerjili peroksit radikallerinin hızlı oluşumu sağlanır ve oluşan bu yapı, radikal bir temizleyici görevi görür. CLIP'e özgü olarak, oksijen ile inhibe edilmiş ölü bölge, yapının sürekli ve hızlı bir şekilde ilerlemesini sağlar ve SLA gibi katman-katman 3B baskı tekniklerinde gerekli olan tekrarlanan mekanik delaminasyon ve kaplama adımlarını ortadan kaldırır (Tumbleston

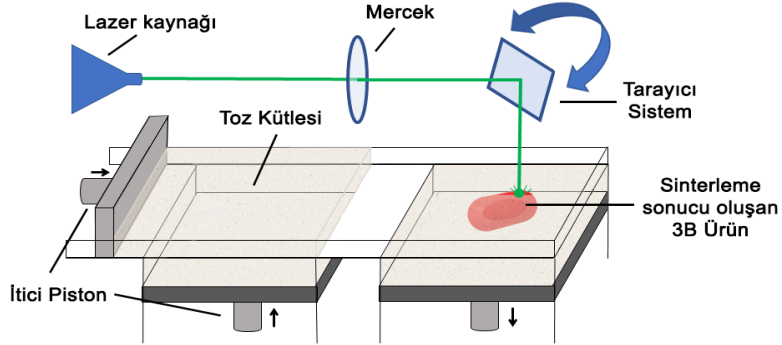
ve ark., 2015). CLIP teknolojisinin, SLA'ya göre bazı önemli üstünlüklerinin yanı sıra, bazı sakıncaları da mevcuttur. Sınırlı sayıda ticari olarak temin edilebilir fotopolimerize edilebilir reçinelerin olması, genellikle bu 3B baskı tekniklerinin önemli bir sakıncası olarak görülmektedir. Geleneksel fotopolimerize edilmiş reçinelerin mekanik özelliklerinin de genel olarak zayıf olduğu bilinmektedir, ancak UV ile şekillendirilebilir malzemelerde elde edilebilen özellikler iyileştirilmektedir. Bu yeni malzemeler, yasal onay ve klinik kullanımdan önce kapsamlı bir karakterizasyon gerektirmektedir. Bu sınırlamalara rağmen, CLIP teknolojisinin sürekli üretim sunan yapısı, monolitik parçaları hızlı ve hassas bir şekilde üretebilmesi, karmaşık ve fonksiyonel cihazların klinik bir ortamda imalatı için oldukça uygun bir 3B baskı platformu sunar (Januszewicz ve ark., 2016).

### 3.2.2 Toz Yatağı Füzyon Tekniği

Toz Yatağı Füzyon tekniği, sinterleme adı verilen bir işlem ile toz malzemenin katmanlarını kısmen eritir ve bağlamak için termal enerji (lazer veya elektron ışın kaynağı) kullanır, böylece 3B nesnelere oluşturur. Bu teknikte termal olarak aktive edilmiş kimyasal reaksiyonlar, farklı türdeki tozları birbirine bağlamak için kullanılabilir (Dumitrescu ve ark., 2018).

Bu teknik ile çalışan SLS yazıcılarda, bilgisayar kontrolündeki lazer, toz kütlesinin belirli alanlarında tozu sinterleyerek (katılaştırarak) bir 3B nesneyi oluşturur (Roopavath ve Kalaskar, 2017). Bu teknoloji, 1986 yılında Teksas Üniversitesi'nde Carl Deckard tarafından geliştirilmiştir (U.S. Patent No. 4,863,538, 1989). Geliştirilen bu sistemde; bir toz tabakası, üretim platformunun üstüne eşit şekilde yayılır; bilgisayar kontrolündeki lazer bu tozu ısıtır ve 3B nesneyi oluşturur (Şekil 8). Bu hızlı prototipleme teknolojisinde, CO<sub>2</sub> lazer kullanılır. Bu lazerler, katı ürünü elde edebilmek için tozu erime noktasına yakın bir dereceye kadar ısıtacak yüksek enerjiyi sağlar.

SLS yönteminde herhangi bir çözücü kullanılmadan yüksek çözünürlüklü 3B baskılar yapılabilir. Bununla birlikte, yüksek enerjili lazerler, kullanılan ilaçların ve polimerlerin bozulmasına neden olabilir (Fina ve ark., 2017). Gelecekte çeşitli dozaj şekillerinin formülasyonunda bu teknolojinin kullanılabilirliği ve 3B ilaçların basılabilirliği için lazer ışığını absorbe edebilen uygun polimerlerin sayısının artması gerekmektedir. SLS dışında PBF tekniği ile çalışan yazıcılara DMLS/SLM, EBM ve MJF de örnek olarak verilebilir. SLS dışındaki bu üretim yöntemleri yalnızca metal parçaların üretilmesinde kullanılmaktadır.



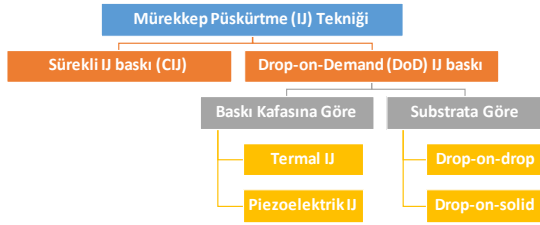
Şekil 8. SLS teknolojisinin şematik gösterimi (Verma ve Rai, 2013)'ten esinlenilerek hazırlanmıştır.

### 3.3. Mürekkep Püskürtme Temelli Sistemler

Inkjet (IJ) veya mürekkep püskürtme temelli sistemler, bilgisayar kontrolünde bir püskürtme başlığından püskürtülen damlacıkların bir substrat üzerinde biriktirilmesi temeline dayanan, 2B ve 3B baskı teknolojileri için kullanılan ortak bir terimdir.

IJ çalışma prensibine göre, sürekli IJ baskı (CIJ) ve drop-on-demand (DoD) IJ baskı olarak temelde iki gruba ayrılabilir. DoD baskı teknolojisi de baskı kafasının tipine bağlı olarak, termal veya piezoelektrik IJ olarak ikiye ayrılır. Ayrıca damlacıkların püskürttüğü alt tabakanın özelliğine bağlı olarak; *drop-on-drop* (damla üzerine damla) ya da *drop-on-solid* (katı

üzerine damla) olmak üzere gruplandırılır (Şekil 9) (Goole ve Amighi, 2016; Lamicchane ve ark., 2019). Farmasötik teknoloji alanında drop-on-drop yöntemi 2B üretim için uygundur ancak, 3B üretim için çeşitli zorlukları içermektedir. Bu nedenle IJ alandaki çalışmaların çoğunda drop-on-solid yöntemi kullanılmaktadır (Goole ve Amighi, 2016). IJ baskı teknolojisinde, mikrometre boyutlarında bağlayıcı sıvı damlacıkları oluşturabildiğinden yüksek çözünürlüklü 3B formlasyonların üretimi için oldukça uygundur. Bununla birlikte, bu yöntemin farmasötik ürünlerin üretiminde verimli bir şekilde kullanılması için ele alınması gereken çeşitli zorluklar mevcuttur. Bu yöntemde kullanılan mürekkebin viskozitesi ve yüzey gerilimi çok önemlidir. Etkin maddenin, ekspiyanların özellikleri ayrıca etkin madde-ekspiyan kombinasyon oranı, mürekkebin nihai özelliklerini etkilemektedir. Bu nedenle, mürekkep akışını istenen boyutta ve akışkanlıkta damlacıklar ile optimize etmek için kapsamlı bir çalışma gereklidir. Ayrıca drop-on-solid tekniğinde; bağlayıcı sıvı, toz ıslanabilirliği, tozun içine damlacıkların nüfuz etmesine ve bağlayıcı maddenin yayılma özelliğine bağlı olarak baskı kalitesi değişmektedir (Daly ve ark., 2015).



Şekil 9. İnket baskının farklı tipleri (Lamicchane ve ark., 2019)'ten esinlenilerek hazırlanmıştır.

Günümüzde 3B IJ yazıcılar, püskürtülen maddenin özelliğine bağlı olarak; 2 ana gruba ayrılmıştır. Eğer püskürtülen madde bir bağlayıcı ise BJ yazıcılar, eğer doğrudan üretilecek nesneyi oluşturacak malzeme püskürtülüyor ise MJ yazıcılar olarak sınıflandırılmaktadır.

### 3.3.1. Bağlayıcı Püskürtme Tekniği

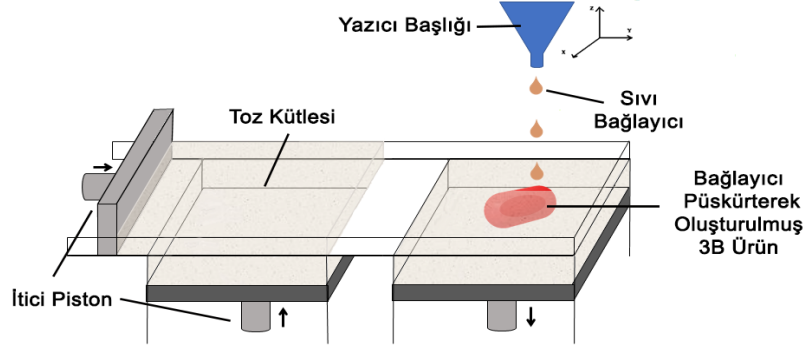
BJ tekniği ilk olarak Sachs ve ark. tarafından MIT'de 1993 yılında keşfedilmiş ve patentlenmiştir (U.S. Patent No. 5,204,055, 1993)

Bu teknik sıvı veya yarı katıları kullanan diğer 3B baskı tekniklerinden farklı olarak, toz halindeki malzemeleri, Şekil 10'da gösterildiği gibi katman katman birleştirerek 3B nesnelerin oluşmasını sağlayan bir teknolojidir (Sadia ve ark., 2017). Bu yöntemde, FDM'de olduğu gibi ısı kaynağı kullanılmaz, bunun yerine toz tabakaları bağlamak için sıvı bağlayıcı ajanlar kullanılır. Ayrıca kullanılan bazı bağlayıcılar, 3B nesne oluşturulduktan sonra yapıdan çıkarılabilir; böylece bağlayıcı içermeyen nihai ürünler de elde edilebilir (Dumitrescu ve ark., 2018).

Bu teknoloji, farmasötik alanda bugüne kadar kullanılmış en başarılı 3B üretim tekniğidir ve bu teknik ile üretilmiş ruhsatlı bir ilaç formülasyonu piyasada mevcuttur. 2015 yılında, BJ tekniğini temel alan patentli ZipDose® teknolojisi ile üretilmiş ve FDA onayı olarak Aprexia Pharmaceuticals şirketi tarafından piyasaya sunulmuş, bu ilk 3B baskılı tabletin adı Spritam®'dir (U.S. Patent No. US 2014/0271862 A1, 2014). Piyasadaki bu başarılı örneğin ardından BJ teknolojisine olan ilgi artmış ve bu alandaki çalışmalar yaygınlaşmıştır.

BJ işlemi geleneksel mürekkep püskürtme temellerine dayanır ve beş ana adımı içermektedir.

1. Bağlayıcı (ve/veya ilaç) sıvı içeren bir yazıcı başlığı x-y düzlemi boyunca hareket eder ve bu sıvıyı toz yatağı üzerine püskürtür.
2. Toz yatağı, sıvı bağlayıcı tarafından ıslatılır, bu durum sertleşmeyi ve tabaka katılmasını sağlar.
3. Üretim platformu z eksenini boyunca aşağı doğru hareket ederken, toz dağıtım platformu yukarı doğru hareket eder.
4. Sıvı bağlayıcı ile bağlanmış katmanın üstüne bir silindir kullanılarak ince bir toz katmanı oluşturulur ve 3B ürünün üretilebilmesi için 1. basamaktan itibaren işlemler art arda tekrarlanır.
5. Elde edilen 3B ürün, toz yatağından çıkarılır (Sadia ve ark., 2017) (Şekil 10).



Şekil 10. BJ yönteminin şematik gösterimi (Sadia ve ark.,2017)'ten esinlenilerek hazırlanmıştır.

BJ işleminde, nihai ürünün özelliklerinde etkili olabilecek çeşitli parametre ve değişkenler vardır. Bu faktörler arasında gözenek sayısı, materyalin kalınlığı gibi fiziksel özellikler; bağlayıcının akış yeteneği, ıslanma davranışı, viskozitesi gibi malzemenin özellikleri; baskı rezolüsyonu, baskı tabakasının kalınlığı gibi yazıcıdan kaynaklı özellikler ve basılı tabakanın kalınlığı, baskı doyma noktası, temizleme sıklığı, sertleştirme, sinterleme süresi ve sıcaklığı gibi işlem parametreleri sayılabilir (Ziaee ve Crane, 2019) .

### 3.3.1.1. ZipDose® Teknolojisi

Apreece Pharmaceuticals şirketi, BJ tekniğine dayanan ve oral dozaj şekillerinin toplu olarak üretilmesini sağlayan bir üretim sistemi geliştirmiş, bunu ZipDose® teknolojisi olarak adlandırmıştır. Bu teknolojide, bağlayıcı sıvı ile toz parçacıkların birbirine yapışması sağlanarak katı katmanlar elde edilir. Bu işlem, katman katman bitmiş ürün elde edilene kadar tekrar edilir ve böylece 3B'li tabletler üretilir. Bu üretim işlemi, ilaç formülasyonu alanında, 3B baskıyı içeren ilk ve tek patenttir. Bu teknoloji sayesinde nihai dozaj şeklinin 1000 mg'a kadar yüksek dozlarda etkin madde içeren formülasyonların hazırlanması mümkündür (Sadia ve ark., 2017).

### 3.3.1.2.Spiritam®: 3B Yazıcı ile Üretilmiş ve FDA Tarafından Onay Almış İlk İlaç

Levetirasetam, parsiyel nöbetleri olan hastalarda ek tedavi olarak kullanılan, ikinci kuşak bir anti epileptik ilaçtır. Piyasada levetirasetam formülasyonları oral çözelti, uzatılmış salım sağlayan tablet ve intravenöz formda bulunmaktadır. Özellikle pediatrik ve

geriatrik hastalar ile psikiyatri hastalarının neredeyse üçte birinde ortaya çıkan yutma güçlüğü nedeni ile levetirasetam'ın oral piyasa formülasyonlarının hasta uyuncu düşüktür. Bu özel hasta grubu için dozlama, kullanım kolaylığı ve ilaç tolere edilebilirliği dikkate alınarak geliştirilecek yeni formülasyonlara ihtiyaç vardır. Ağızda dağılan "orodispersible" tabletler (ODT'ler), 1990'ların başında, geleneksel tabletlerde ve kapsüllerde yaşanan yutma zorluklarını hafifletmek için geliştirilmiştir. Fakat, ODT'ler genellikle 10 ila 30 mg etkin madde yükleme kapasitesiyle sınırlıdır. Bu durumun üstesinden gelmek için, Apreccia Pharmaceuticals şirketi, ZipDose® teknolojisini kullanmış ve 1000 mg levetirasetam içerebilen gözenekli ve saniyeler içinde hızla dağılan oral dozaj şekillerini üreterek piyasaya sunmuştur. Böylece 3B yazıcılar kullanılarak yüksek dozlarda etkin madde içeren ve gözenekli yapısı sayesinde saniyeler içinde ağızda dağılabilen ODT geliştirilerek piyasaya sunulmuş ve Levetirasetam için hasta uyuncu artırılmıştır (Sadia ve ark.,2017).

### 3.3.2.Malzeme Püskürtme Tekniği

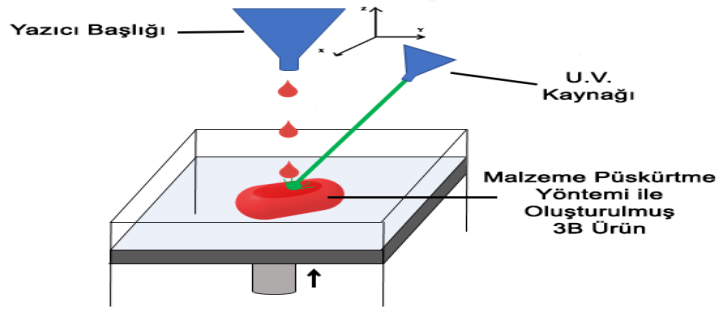
MJ tekniği, BJ tekniğinin aksine bir toz yatağına ihtiyaç duymadan 3B baskı yapılmasına olanak verir. Bu teknoloji kullanılarak yaygın olarak püskürtülen malzemeler arasında erimiş polimerler ve mumlar, UV ile sertleştirilebilir reçineler, çözeltiler, süspansiyonlar ve kompleks çok bileşenli sıvılar bulunur. Oluşturulan formülasyonların, püskürtme ve hızlı katılaşma için formüle edilmesi gerekir ve ürün geometrisi, damla düşüş yoluna, damla etkisine ve yüzey ıslanmasına bü-

yük ölçüde bağlıdır. MJ yöntemi Şekil 11'de şematik olarak gösterilmiştir (Norman ve ark., 2017).

MJ bir 3B yazıcının, malzemeleri yeni bir nesne oluşturmak için yapı platformunda seçici bir şekilde biriktirmek için bir mürekkep püskürtmeli baskı kafası kullandığı bir tekniktir. Günümüzde MJ püskürtme teknolojisi ile çalışan yazıcılar 3 ana gruba ayrılır. Bunlar UV ile çalışan MJ yazıcılar, DoD yazıcılar ve NPJ yazıcılar.

UV ile çalışan MJ yazıcılarda fotopolimer içeren bir mürekkep püskürtülür ve püskürtülen bu mürekkep UV ile polimerize edilerek 3B nesne oluşturulur. Bu baskı tekniği; geleneksel inkjet yazıcılar ile kâğıt

üstüne yapılan 2B baskı tekniğine benzer. Ancak 2B baskıda olduğu gibi kâğıda mürekkep damlaları püskürtmek yerine, bu yazıcılarda yapı tepsisine sıvı fotopolimer içeren mürekkep püskürtülür. Bu yazıcılarda bulunan çoklu baskı kafaları, her katmanı oluşturmak için eşzamanlı olarak malzemeyi püskürtür ve oluşan bu katmanları sertleştirmek için UV ışığı kullanılarak bir polimerizasyon gerçekleştirilir. Bu tabakaların üst üste biriktirilmesi ve polimerizasyonu ile 3 boyutlu yapı elde edilir (Şekil 11). Seçilen polimerin ve mürekkebin özelliğine göre karmaşık geometrilere sahip 3B nesnelere yüksek çözünürlükte başarılı bir şekilde basılabilir.



Şekil 11. Malzeme püskürtme yönteminin şematik gösterimi (Norman ve ark.,2017)'ten esinlenilerek hazırlanmıştır.

DoD yazıcılar, balmumu bazlı malzemeler kullanarak 3B nesnelere oluşturmak için kullanılır. DoD yazıcılarda iki adet baskı kafası vardır; birinci baskı kafası yapı malzemesini, ikinci baskı kafası ise çözülebilir destek malzemeyi biriktirir. Tüm yazıcılar gibi, DoD yazıcılar da bir bileşenin enine kesit alanını oluşturmak için önceden belirlenmiş bir yolu izler ve malzemeyi buna göre püskürtür ardından katman katman 3B nesneyi oluşturur. Destek malzemenin uzaklaştırılması ile nihai ürün ortaya çıkar (Dassault systems, 2018).

NPJ, metal endüstrisine yönelik 3B yazıcılardır ve 2017 yılından itibaren metalleri püskürten tek ticari platformdur.

### 3.4. 3B Baskı Teknolojisinin Farmasötik Alandaki Üstünlükleri ve Sakıncaları

#### 3.4.1. Üstünlükler

Günümüzde kullanılan tablet ve kapsül gibi katı dozaj şekillerinin doz ayarlaması yapabilmek ama-

cıyla bölünmesi, şekil ve büyüklükleri nedeniyle zor olduğu gibi, salım profili değiştirilmiş (modifiye ilaç salım sistemleri) ilaç etkin maddelerinden beklenen terapötik etkinin değişme riskini de taşımaktadır. 3B baskı teknolojilerinin farmasötik alanda kullanımının en önemli üstünlüklerinden biri, dozun kişiselleştirilebilir olarak hızlı ve ekonomik üretimine imkân vermesi ile özellikle pediatrik ve geriatric hastalara belirli metabolik veya genomik bilgiler ışığında belirlenmiş doz ve/veya ilaç kombinasyonları ile kişiselleştirilmiş bir ilaç tedavisinin tek ürünle sağlanmasını mümkün kılmasıdır (Alhnan ve ark., 2016; Goole ve Amighi 2016).

Disfajisi olan hastalar, pediatrik hastalar (özellikle yenidoğanlar), geriatric hastalar ve şizofreni benzeri psikiyatrik hastalıkları olan hastaların tedavisinde genellikle sıvı dozaj şekilleri tercih edilir. Bunların yetersiz kaldığı durumlarda ise ağızda dağılan tabletler tercih edilmektedir. Bu hasta grubunda sıvı dozaj şekillerinin kullanılmasının temel nedeni hastaya göre

doz ayarlamasının yapılabilmesidir (Breitkreutz ve Boos, 2006). 3B baskı teknolojisi ile, pediatrik hastanın kilosuna, hastalığın ilerleme seviyesine göre doz, büyüklük, şekil veya rengini hastaya göre kişiselleştirilebildiği katı dozaj şekillerini oluşturmak, böylece tedavinin başarısını arttırmak mümkündür (Alomari ve ark., 2015). Bu teknoloji ile katı dozaj şeklinin genel boyutu değiştirilerek ya da aynı büyüklük içerisinde farklı etkin madde kombinasyon oranları ile hazırlanarak hastaya uygun ilaçlar oluşturulabilir. Bu çok yönlü kişiselleştirme ve tekrarlanabilirlik, özellikle dar terapötik indeksli etkin maddeler için, daha az yan etki ile ilaç tedavisinin daha etkin ve güvenli olmasını da sağlayacaktır. 3B baskı teknolojileri ile ilaç fabrikalarının dışında, iyi imalat uygulamaları (GMP) koşullarına uygunluğunu belgeleyen eczaneler, hastaneler ve askeri tesisler gibi yerlerde de özellikle stabilitesi düşük ilaçların hızlı ve ekonomik bir şekilde kişiye özel üretilebilmesi mümkün olacaktır (Lepowsky ve Tasoglu, 2017; Norman ve ark., 2017).

3B baskı teknolojileri ile, etkin maddelerin çözünürlük ve salım özelliklerini de kontrol edebilmek ve değiştirebilmek mümkündür. Ayrıca, baskı sırasında oluşması potansiyel amorf etkin maddelerin bir sonucu olarak, zayıf çözünürlüğe sahip etkin maddelerin çözünürlüğü artırılabilir. 3B ekstrüzyon temelli sistemlerde 3B nesnenin gözenekli bir şekilde basılması ile yüzey alan artırılabilen ve amorf yapıların elde edilmesiyle de ilacın dağılım ve çözünme hızlarını kontrol edebilmek mümkündür. 3B baskı teknolojisi ile hızlandırılmış etkin madde salımı için, daha gevşek ve gözenekli tablet formları basılarak, yüksek dağılım ve çözünme hızı sağlanabilir. (Goole ve Amighi, 2015)

Aynı anda birden fazla ilaç kullanan hastalar için; birden fazla püskürtme başlığına sahip yazıcılar ile birden fazla etkin maddeyi içeren ve bu etkin maddelerin istenildiği oranda (dozda) basıldığı tablet formları oluşturulabildiği gibi farklı salım profillerine sahip birden fazla katmandan oluşan tek bir tablet de basılabilir. Bu durum, hasta uyuncunu artırarak tedavinin başarısını doğrudan etkileyecektir. Sıkıştırılmış toz tabletlerin aksine, 3B baskı teknolojileri ile hazırlanmış tabletlerin içerisinde etkin maddenin gerçek dağılımı ve konumlanması tam olarak bilinebilmekte

ve kontrol edilebilmektedir. Ayrıca 3B baskı yöntemiyle belirli eksipyanlara (laktöz, sukroz) intoleransı olan hastalar için; bu eksipyanlar formülasyonda daha düşük miktarlarda kullanılabilir veya formülasyondan tamamen çıkarılabilir. 3B baskı teknolojilerinin prototiplemeye olanak vermeleri ile üretim, ihtiyaca bağlı olarak hızlı bir şekilde modifiye edilebilir ve bu da bitmiş ürünlerin uzun süreli depolanma zorunluğunu ortadan kaldırabilir (Dumitrescu ve ark., 2018).

Yeni bir ilacın piyasaya çıkmasının maliyeti yaklaşık 5 milyar \$ olarak tahmin edilmektedir. Günümüzde uygun ilaç adaylarının minimum maliyetle hızlı bir şekilde tespit edilmesini sağlayarak, ilaç gelişimini desteklemek için yenilikçi teknolojilere ihtiyaç duyulmaktadır. 3B baskı teknolojisiyle, az miktarda veya "bir kereye mahsus" formülasyonları (ve hatta ilaçları) düşük maliyetli, verimli ve esnek bir şekilde üreterek bu ihtiyaca katkı sağlanabilir. Bu teknoloji, ilaç geliştirme sürecini hızlandırabileceği gibi maliyetleri de büyük oranda düşürecektir (Awad ve ark., 2018). Çözünürlüğü yüksek 3B yazıcıların kullanılması ile son derece düşük miktarlarda etkin madde içeren (1-10 ng gibi) tabletlerin basılması bile mümkündür. Ayrıca ilaçlar küçük seriler halinde üretileceği için, geleneksel endüstriyel üretime kıyasla 3B baskı teknolojileri çok daha ekonomik olacaktır. Stabilitesi düşük olan etkin maddeler 3B yazıcılar ile uygulama anında basılabilecektir. Günümüzde bazı araştırmacılar uygulama anında etkin madde sentezini gerçekleştiren 3B baskı teknikleri üzerine araştırmalar yapmaktadır (Dumitrescu ve ark., 2018).

#### 3.4.2. Sakıncaları

Her bir baskı tekniğinin kendi içinde farklı üstünlükleri ve sakıncaları söz konusudur. Bununla birlikte günümüzde ilaçların 3B yazıcılar ile basılabilmesi için uygun materyallerin sınırlı olması 3B baskı teknolojilerinin farmasötik alanda kullanımını etkileyen en önemli parametredir (Alhnan ve ark., 2016)

Mürekkep püskürtme yöntemi ile çalışan 3B yazıcılar için püskürtme uçlarının ve baskı kafasının tıkanmasını veya kurumasını engellemek için düzenli kontrol ve bakıma gerek duyulmaktadır. Baskı sırasında kullanılan çözücülerin nihai üründen uzaklaştırılması için sıcak hava, mikrodalga veya kızılötesi

ile kurutma gibi ilave üretim sonrası işlemlere ihtiyaç duyulmakta, bu da etkin maddenin stabilitesini etkileyebilmektedir. Bazı 3B baskı tekniklerinde, baskı plakasının titreşiminden (bant lekesi), hızlı termal değişimlerden (biçimsel bozulma) ya da iç yapının çökmesinden dolayı farklı baskı kusurları ortaya çıkabilmektedir. Ekstrüzyon temelli sistemlerde kullanılan PLA ve ABS filamentlerinden kaynaklanan ultra ince tozlar ve termal bozunmadan kaynaklı yabancı bileşikler gibi olası kirleticiler için üretim tesislerinde hava güvenliği sağlanması ve son ürünün saflaştırılması gibi ek işlemler gerekebilmektedir (Norman ve ark., 2017; Trenfield ve ark., 2018)

3B baskı işlemi, eksipyanlar için çoklu malzeme seçimi de dahil olmak üzere optimizasyona ve çok yönlülüğe ihtiyaç duymaktadır. Başarılı bir baskı için etkin madde ve yardımcı maddelerin yüzey gerilimi, viskozite, reolojik özellikler veya toz ıslanabilirliği gibi, fizikokimyasal özelliklerinin tam olarak bilinmesi de oldukça önemlidir. Bu nedenle gerekli iyi imalat uygulamalarına uygun bir süreç tasarlamak için mevcut GMP yönetmelikleri dikkate alınmalıdır (Dumitrescu ve ark., 2018).

3B baskı teknolojilerinin, üretim endüstrisinde benimsenmesinin de gelecekte bazı sakıncaları doğurması söz konusu olabilir. Örneğin, 3B baskı teknolojisi üretimde ihtiyaç duyulan iş gücünü azaltacağı için, üretimden insan gücünün çıkması ile çok sayıda düşük vasıflı işçisi bulunan ülkelerin ekonomisini de doğrudan etkileyecektir. Ayrıca, 3B baskı teknolojisi kullanarak, silah, zehir ve diğer tehlikeli maddelerin üretiminin kolaylaşabileceği nedeniyle, 3B yazıcıların kullanımının gelecekte hükümetler tarafından belirli kişilerle ve izinler doğrultusunda sınırlandırılması da söz konusu olabilecektir (Shahrubudin ve ark.,2019).

#### **4. Baskı Teknolojilerinin Farmasötik Alandaki Uygulamaları**

Günümüzde çok farklı çalışma prensipleri ile çalışan 3B yazıcılar olmasına karşın, ilaç araştırmaları konusunda en sık kullanılan 3B yazıcıların FDM, SSE, BJ, MJ, SLA, DLP, CLIP ve SLS olduğu söylenebilir (Trenfield ve ark., 2018). Bu yöntemler kullanılarak farmasötik alanda yapılan çalışmaların bir kısmı Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Farmasötik alanda 3B yazıcılar ile yapılan *çalışmalara örnekler*

3B Baskı Teknolojisi	3B Yazıcı Türü	Dozaj Şekli	Etkin Madde	Materyal	Amaç	Kaynak
Ekstrüzyon Temelli Sistemler	FDM veya FFF	Toz Karışımı	Asetaminofen	Soluplus®	Asetaminofen içeren toz karışımının hazırlanması. Hazırlama sırasında kullanılan ekstrüder vida konfigürasyonunun ve etkin maddenin partikül büyüklüğünün salım hızına etkisinin incelenmesi	(Li ve ark., 2015)
		Tablet	Prednizolon	PVA	Uzattılmış salım sağlayan tabletlerin üretilmesi ve basılı hacmin kontrol edilmesiyle dozun kontrol edilip edilemeyeceğinin araştırılması	(Skowrya ve ark., 2015)
		Tablet	Domperidon	HPC	Domperidonu içeren gastrik yüzen ve sürekli salım sağlayan tabletlerin kabuk sayıları ve dolgu yüzdeleri değiştirilerek uygulama sıklığının azaltılması, fizibilitesinin incelenmesi, <i>in vitro</i> ve <i>in vivo</i> özelliklerinin değerlendirilmesi	(Chai ve ark., 2017)
		Tablet	Metformin, glimepirid	Eudragit® RL PO, PEG 400, TEC, Sitrik asit monohidrat, PLA	Diyabet hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere birden fazla etkin madde içeren, glimepiridin hızlı salım, metforminin sürekli salımını sağlayan tabletlerinin tek bir dozaj şekli halinde hazırlanması ve fizibilitesinin değerlendirilmesi	(Gioumouxouzis ve ark., 2018)
		Tablet	İzoniazid	HPC, Hidroksipropil metil selüloz (HPMC), Polietilen oksit, Eudragit RS PO, Eudragit RL PO, Eudragit L100, PLA	Tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazid içeren ve farklı polimerler kullanılarak basılmış tabletlerin, polimer uygunluğu açısından değerlendirilmesi	(Öblom ve ark., 2019)
		Tablet	Floresesin sodyum	PVA	Floresesin içeren PVA filamentlerin hazırlanması, ilaç yüklü tabletlerin basılması ve baskı parametrelerinin değiştirilmesinin nihai tabletin çözünme kinetiği üzerindeki etkisinin araştırılması	(Goyanes ve ark., 2014)



Ekstrüzyon Ternelli Sistemler	FDM veya FFF	Kapsül	Metformin HCl	PVA, PLA	Sıvı veya katı ilaç formülasyonlarının dolununun gerçekleştirilebileceği kapsül kabuğunun farklı baskı parametreleri uygulanarak elde edilebilirliğinin incelenmesi	(Smith ve ark., 2018)
		Likit Kapsül	Teofilin, dipiridamol	Eudragit EPO ve RL	Likit kapsül yapımında FDM teknolojisinden yararlanılarak hızlı ve uzatılmış salım sağlayan dozaj şeklinin elde edilmesi, optimizasyonu ve karakterizasyonu	(Okwuosa ve ark., 2018)
		Ağızda Dağılan Film	Aripiprazol	PVA	Ağızda dağılan filmlerin hazırlanması ve standart solvent döküm teknolojisi ile üretilen filmler ile fizikokimyasal, mekanik özellikler, dağılıma zamanı ve salım özellikleri açısından karşılaştırılması	(Jamróz ve ark., 2017b)
		Transdermal yama	Montelukast sodyum	Kolliphor P188, Kollidon VA64E, Kollidon 12PF, Polietilen glkol (PEG), Polietilen oksit (PEO)	Yeni 3B baskı filamentlerinin geliştirilmesi ve karakterize edilmesi, bunların doğrudan bir ambalaj malzemesine basılması	(Azizoğlu ve Özer, 2020)
		Tıbbi cihaz	İndometazin	Etilen vinil asetat (EVA)	İndometazin içeren tıbbi cihazların 3B baskısı için optimal özelliklerinin incelenmesi	(Genina ve ark., 2016)
		Tıbbi cihaz	Progesteron	PLA, PCL	Progesteron içeren, farklı şekillere sahip, uzatılmış salım sağlayan rahim içi araçların hazırlanması ve karakterizasyonu	(Fu ve ark., 2018)

Ekstrüzyon Temelli Sistemler	SSE	Tablet	Guayafenesin	HPMC 2910, HPMC 2208, Carbopol® 974P NF, Pharmacel® 102, Primojel®	Bir tabakası sürekli salım sağlayan ve bir tabakası hızlı salım sağlayan çift tabakalı tabletin hazırlanması ve piyasada bulunan tablet formülasyonu ile karşılaştırılması	(Khaled ve ark., 2014)
		Tablet	Ginkgolid	HPMC K4M, HPMC E5LV, mikrokristalize selüloz (MCC), Laktoz, PVP K30	Ginkgolid içeren yüzen tabletlerin hazırlanması, karakterizasyonu ve in vitro, in vivo salım profillerinin incelenmesi	(Wen ve ark., 2019)
		Tablet	Nifedipin, glipizid ve kaptopril	HPMC, sodyum klorür, D-mannitol, kroscarmeloz sodyum, MCC, sodyum nişasta glükolat, PVP K30, trometamin, selüloz asetat, PEG 6000, aseton	Hipertansiyon ve diyabet hastalarında farklı kontrollü salım (kaptopril için osmotik kontrollü salım, nifedipin ve glipizid için sürekli salım) profiline sahip etkin maddelerin tek bir tablette bireysel ihtiyaç için hazırlanması, karakterizasyonu ve salım profillerinin değerlendirilmesi	(Khaled ve ark., 2015b)
		Tablet	Hidroklorotiazid, aspirin, pravastatin, atenolol ve ramipril	PVP, laktoz, D-mannitol, sodyum nişasta glükolat, HPMC, selüloz asetat, PEG 6000	Kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için beş farklı etkin madde içeren ve farklı salım profiline sahip kompleks bir tabletin hazırlanması, karakterizasyonu ve in vitro salım profillerinin incelenmesi	(Khaled ve ark., 2015'a)
		Tablet	Levetirasetam	Sodyum karboksimetil selüloz, Polivinilpirrolidon K30, Kroscarmeloz sodyum	Epilepsi tedavisinde kullanılan levetirasetamın hızlı salım sağlayan tabletinin hazırlanması için SSE teknolojisinin potansiyelinin araştırılması	(Cui ve ark., 2019a)
		Tablet	Glipizid	HPMC E15, HPMC K100LV, PVP K30, MCC PH101, Laktoz	Farklı iskelet yapılarına sahip glipizid tabletlerin hazırlanması, mekanik özelliklerinin değerlendirilmesi, baskı parametreleri ile ilaç salım profilleri arasındaki ilişkinin araştırılması	(Cui ve ark., 2019b)

Lazer Te-melli Sis-temler	SLA	Tablet	Parasetamol ve 4-ASA	Polietilenglikol diakri-lat (PEGDA), PEG 300, DPPO	FDM teknolojisyle basımı için çalışmalar yapılan etkin maddelerin SLA teknolojisi kul-lanılarak modifiye salım sağlayan tabletlerin hazırlanması	(Wang ve ark., 2016)
		Tablet	Parasetamol, Kafêin, Naproksen, Kloramfe-nikol, Prednizolon ve Aspirin	PEGDA, PEG300, DPPO	Çok katmanlı ilaç baskısı için ilk kez SLA teknolojisinin değerlendirilmesi	(Robles-Martinez ve ark., 2019)
		Hidrojel	İbuprofen	PEGDA, PEG 300, DPPO, Riboflavin, Trietanolamin	SLA teknolojisinin ilaç yüklü hidrojellerin hazırlanmasında kullanılabilirliği açısından değerlendirilmesi	(Martinez ve ark., 2017)
		Hidrojel	Askorbik asit	PEG, polietilen glikol dimetakrilat (PEGD-MA), Riboflavin, Trietanolamin	Farklı büyüklük ve şekillere sahip askorbik asit içeren hidrojellerin elde edilmesi, karakterizas-yonu ve salım profillerinin, salım kinetikleriyle beraber değerlendirilmesi	(Karakurt ve ark., 2020)
		Tıbbi Cihaz	Salisilik asit	Flex Eco PLA, PCL, PEGDA	Kişileştirilebilir yüz maskelerinin hazırlan-ması, rezolüsyon, ilaç yüklemesi, ilaç difüzyonu-nun karşılaştırılması	(Goyanes ve ark., 2016a)
		Tablet	Teofilin	PEGDA 400, PEGD-MA 1000, 2-Hidroksi-4'-(2-hidroksietoksi)-2-metilpropiofenon	Minimum polimer konsantrasyonuna sahip dayanıklı tabletler üretmek için uygun tablet formülasyonunun elde edilmesi, karakterizasyo-nu ve salım profillerinin karşılaştırılması	(Kadry ve ark., 2019)
		Tıbbi Cihaz	Dosetaksel ve Deksa-metazon asetat	PCL ve PEG temelli polimer bileşimleri	CLIP teknolojisinin ilaç yüklü tıbbi cihazların tasarımına ve imalatına uygulanması potansiy-e-linin araştırılması	(Bloomquist ve ark., 2018)
		Tablet	Parasetamol	Kollicoat IR, Eudragit L100-55, Candurin Gold Sheen	İlaç yüklü oral dozaj şekillerinin hazırlanması için SLS baskı teknolojisinin uygunluğunun araştırılması	(Fina ve ark., 2017)
		Tablet	Parasetamol, İbuprofen	Kollicoat IR, Etil se-lülöz (EC), Candurin Gold Sheen	Farklı salım özelliklerine sahip, birden çok etkin madde içeren, formülasyonlar üretimi için SLS tekniğinin araştırılması	(Awad ve ark., 2019)
		Tablet	Parasetamol	HPMC, Kollidon® VA 64, Candurin® Gold Sheen	Ağızda dağılan tablet formülasyonlarının hazırlanmasında SLS teknolojisinin uygunluğunun araştırılması	(Fina ve ark., 2018)

Mürekkep Puskürtme Temelli Sistemler	BJ	Tablet	Fenofibrat	Balmumu	Petek şekline benzer tabletlerin hazırlanması, petek boyutunun ve yüzey alanının ilaç salım profillerinin kontrolünü sağlamak için modifiye edilmesi ve karakterizasyonu	(Kyobula ve ark., 2017)
		Tablet	Parasetamol ve alizarin sarısı	Kolloidal silikon dioksit, manitol, polivinilpirrolidon K30 ve laktöz	Özel bir iç yapıya sahip, hızlı dağılan tablet formülasyonunun hazırlanması ve karakterizasyonu	(Yu ve ark., 2009)
		Tablet	Klorfenamin maleat ve floresein	Avicel PH301, Eudragit E-100, RLPO, PVP ve Tween 20	Baskı parametreleri değiştirilerek ilaç salım profilinin, dozaj kontrolünün incelenmesi	(Kastru ve ark., 2000)
		Tablet	Levetirasetam	MCC, gliserin, Tween 80, povidon, sukraloz	Ağızda hızlı dağılan yeni bir tablet formülasyonunun hazırlanması	(U.S. Patent No. US 2014/0271862 A1, 2014)
		Tablet	5-florourasil	2-pirolidinon, CaSO <sub>4</sub> bazı toz karışımı, Soluplus®, PEG	5-florourasil etkin maddesini içeren tabletlerin DoP teknolojisini kullanarak basımının uygunluğunun değerlendirilmesi	(Shi ve ark., 2019)
		DoP				

#### 4.1. Ekstrüzyon Temelli Sistemlere Örnekler

Ekstrüzyon temelli sistemlerden FDM teknolojisi farmasötik alanda en sık çalışılan 3B baskı teknolojisidir. FDM temelli yazıcıların kullanımının kolay olması ve piyasadaki diğer yazıcılara göre maliyetlerinin düşük olması araştırmacıların bu yazıcılara olan ilgisini de artırmaktadır.

Bu alanda yapılan çalışmalara örnek olarak, Huanbutta ve ark. tarafından 2019 yılında yaptıkları bir çalışma verilebilir. Huanbutta ve ark. metronidazol'ün kontrollü salımını sağlayan yüzen tabletlerin hazırlanması amacı ile kullanım kolaylığı, baskı maddelerinin ekonomikliği ve ulaşılabilirliği nedeni ile FDM yazıcıları tercih etmiştir. Yaptıkları bu çalışmada, yüzen tablet kaplaması veya tablet gövdesi polivinil al-kolden hazırlanmış ve tabletler silindir, küre ve koni şekillerinde tasarlanarak, basılmıştır. Sıfır derece ilaç salım kinetiği için baskı parametreleri, tablet şekli ve çekirdek tablet formülasyonları optimize edilmiştir. Silindirik yüzen tabletlerin, su yüzeyinde stabil bir şekilde yüzdüğü görülmüştür. 3B yazıcı ile hazırlanan bu tabletlerin hem 4 saatin üzerinde bir süre yüzdüğü gösterilmiş, hem de 8 saat sonra ilacın %88'inden fazlasını saldıgı görülmüştür. Gözenek büyüklüğü 2.0 mm ve hava hacmi 132 mm<sup>3</sup> olan yüzen tabletler, r<sup>2</sup> değeri 0.966 olan sıfır dereceli ilaç salımı sağladığı da yaptıkları bu çalışmada gösterilmiştir (Huanbutta ve Sangnim, 2019). Li ve ark.ları sıcak eriyik ekstruder (HME) ve FDM temelli 3B yazıcı kullanarak glipizid içeren çift tabakalı PVA tabletler basılmıştır. Hazırlanan bu çift tabakalı tabletler ile ilaç salım profili kontrol edilebildiği gibi glipizidin 5 saatlik bir kontrollü salımı sağlanmıştır. Ayrıca Li ve arkadaşları hazırladıkları bu çift tabakalı tabletin dış tabakasının kalınlaştırılması ile bu salım profilinin uzatılabileceğini de göstermişlerdir (Li ve ark., 2017). Tagami ve ark. FDM temelli 3B yazıcı ile suda çözünebilir (örn; PVA) ve suda çözünmeyen (örn; PLA) polimerik filamentler kullanarak kalsein içeren tabletler basmışlardır. Yaptıkları bu çalışma ile tabletlerin yüzey alanlarının veya PVA tabaka miktarının değiştirilmesi ile tabletlerdeki etkin madde salımının kontrol edilebileceği ve isteğe göre ayarlanabileceğini göstermişlerdir (Tagami ve

ark., 2018). Zhang ve ark.ları tarafından yapılan benzer bir çalışmada FDM temelli 3B yazıcı kullanılarak parasetamol içeren tabletler basılmıştır. Yapılan bu çalışmada farklı oranlarda bir dizi farmasötik polimer kullanılmış ve bu polimerler ile hazırlanan etkin madde içeren tabletlerin mekanik ve morfolojik yapıları incelenmiştir. Zhang ve ark.ları yaptıkları bu çalışma ile, FDM temelli 3B yazıcılar ve bunların filamentlerinin hazırlanmasında kullanılan HME kullanılması ile gerektiğinde hazırlanabilecek ve kişiselleştirilebilir dozda ilaç içeren tabletleri üretiminde yeni bir yöntem olabileceğini göstermişlerdir (Zhang ve ark., 2017). Gültekin ve ark.larının yaptığı bir çalışmada ise Parkinson hastalığının tedavisine yönelik pramipeksol dihidroklorür monohidrat içeren ve hızlı salım sağlayan tabletler hazırlanmıştır. Yaptıkları bu çalışma ile tabletlerin kalınlığının ve iç boşluklarının değiştirilmesi ile 5 dakika gibi kısa bir sürede ilacın tamamını salabilen sistemlerin geliştirilebileceğini göstermişlerdir (Gültekin ve ark., 2019).

Nadir hastalıklara yönelik kullanılan yetim ilaçların üretiminde de FDM temelli yazıcılar umut vadetmektedir. Saydam ve ark.ları FDM temelli 3B yazıcı kullanarak nadir bir hastalık olan Lennox-Gastaut Sendromunun tedavisinde kullanılan ve suda çözünmeyen bir etkin madde olan rufinamidin çözünme hızının artırılabilceğini göstermişlerdir. Ayrıca yaptıkları bu çalışmada tabletlerin şekil ve boyutlarının değiştirilmesi ile hastaya özgü dozda ilaç içeren tabletlerin de hazırlanabileceğini göstermişlerdir (Saydam ve Takka, 2020).

2018 yılında Smith ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise FDM temelli 3B yazıcılar kullanılarak içi katı veya sıvı ilaç etkin maddesi ile doldurulabilecek kapsüller hazırlanmışlardır. Kapsüllerin hazırlanması sırasında oluşturulacak gözenekli yapıların özelliğine bağlı olarak da ilaç salımının kontrol edilebileceği basit bir üretim yönteminin ortaya konulduğunu göstermişlerdir (Smith ve ark.,2018). Okwuosa ve ark.larının yaptığı benzer bir yayında da FDM temelli 3B yazıcılar ile ilaç solüsyonu (teofilin) veya süspansiyonu (dipiridamol) içeren polimetilakrilat kılıfa sahip

kapsüller basılmıştır. Yaptıkları bu çalışma ile polimetilakrilat kılıfın kalınlığının değiştirilmesi ile herhangi bir formülasyon parametresini değiştirmeksizin ilaç salım hızının değiştirilebileceğini göstermişlerdir. Yaptıkları bu çalışma sayesinde kapsüllerin hastaya özgü dozda ve salım profiline sahip olarak hazırlanabileceğini de ortaya atmışlardır (Okwuosa ve ark., 2018).

FDM yazıcılar ilaç yüklü tıbbi cihazların hazırlanması için de umut vadetmektedir. Genina ve ark.ları FDM temelli 3B yazıcı kullanarak etilen vinil asetat yüklü ve şekli ile boyutu hastaya özel tasarlanabilecek rahim içi araç (RIA) hazırlamışlardır. Genina ve ark.ları HME kullanarak %5 ve %15 indometasin içeren filamentler hazırlamış, bu filamentleri 3B yazıcı ile RIA halinde basmış ve hazırladıkları bu prototipler ile 30 günün üstünde bir ilaç salım profili elde etmişlerdir (Genina ve ark., 2016). Benzer şekilde Fu ve ark.ları progesteronun kontrollü salımının sağlanması amacıyla FDM temelli 3B yazıcı kullanarak kişiselleştirilebilir “O”, “Y” ve “M” şeklinde RIA’lar hazırlamışlardır. Hazırladıkları bu RIA’lar ile 7 günün üstünde bir progesteron salım profili elde etmişlerdir (Fu ve ark., 2018).

FDM temelli 3B yazıcılar ile transdermal uygulamalara yönelik ilaç içeren yamaların hazırlanması da mümkündür. Azizoğlu ve ark.ları HME ile montelukast sodium içeren filamentler hazırlamışlar ve bu filamentleri hastaya özgü doz ayarlaması yapabilecek şekilde FDM temelli 3B yazıcı ile transdermal yamalar halinde doğrudan paketlenme materyali üzerine basmışlardır (Azizoğlu ve Özer, 2020). Tablo 1’de de gösterildiği gibi 3B yazıcı ile hazırlanan tablet, kapsül, kaplet, film ve tıbbi cihaz gibi farmasötik ürünlerin büyük bir kısmı FDM temelli yazıcılar ile hazırlanmaktadır.

Literatürde FDM temelli 3B yazıcılar ile yapılan çalışmaların çokluğuna karşın, bu sistemlerin kullanımında da çeşitli sorunlar söz konusudur. Bilindiği gibi FDM temelli yazıcılarda baskı öncesi uygun filamentin hazırlanması gerekmekte, bu amaçla HME

gibi cihazlar kullanılmakta ve bu işlem sırasında da polimerler ısıtılarak eritilmektedir. Bu ısı basamağı etkin maddenin bozulmasına neden olabilmekte ve bu yazıcıların farmasötik alanda kullanımını sınırlamaktadır. Günümüzde, FDM temelli 3B yazıcılar ile yapılan çalışmanın önemli bir kısmı, 3B baskıya uygun filamentlerin etkin maddenin stabilitesini bozmadan oluşturulması için uygun ekspiyonların seçilmesi ve optimizasyonuna dayanmaktadır. Seçilen polimerlerin ilaç yükleme kapasitesindeki sınırlamalar ise bir diğer önemli sorundur. Robles-Martinez ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada; FDM teknolojisinde kullanılan ısıtılarak eritme basamağındaki olası sorunları ortadan kaldırmak amacıyla ısıtılarak eritme işlemi gerçekleştirilmeksizin itraknazolün doğrudan toz ekstrüzyonunu yaparak 3B baskısını gerçekleştirmiştir. Robles-Martinez ve ark., yaptıkları bu çalışma ile ilaç etkin maddelerinin doğrudan toz ekstrüzyonu ile 3B baskısının gerçekleştirilebileceğini ilk kez bildirmişlerdir. Bu yeni 3B baskı teknolojisinde, dört farklı HPC türevi kullanılarak, itraknazolün amorf katı dispersiyonlarını hazırlamışlar ve printletler basılmıştır. Basılan tüm printletlerin mekanik ve fiziksel karakterizasyonları yapılmış ve oldukça dayanıklı oldukları görülmüştür. Ayrıca yapılan karakterizasyon çalışmalarında etkin maddenin baskı sonrası degrade olmadığını da göstermiştir. Bir diğer önemli bulguları ise printletlerin, ilacın kendi çözünürlüğünden daha yüksek çözünürlük ve sürekli ilaç salım özelliği gösterdiği şeklindedir. HPC-UL ile hazırlanan printletler, diğer HPC türevleri ile hazırlananlara kıyasla hızlı ilaç salımı göstermiştir. Bu yeni tek adımlı teknolojinin, amorf katı dispersiyonların hazırlanmasında devrim yaratabileceği ve ısıtılarak eritme işlemine uygun olmayan etkin maddelerin 3B basımında alternatif bir yol olabileceği belirtilmiştir (Robles-Martinez ve ark., 2019).

Cui ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada ise ilaç dozundaki bireysel değişkenliğin çok fazla olduğu levetirasetam model ilaç olarak kullanılmıştır. İlaç dozundaki bireysel değişkenliğin fazla olduğu durumlarda, dozu doğru bir şekilde ayarlamak için

güvenilir ve dinamik bir yöntem gerekliliği söz konusudur. Cui ve ark.larının yaptıkları bu çalışmanın amacı, yüksek yükleme kapasitesine sahip hızlı salım sağlayan ve dozu ayarlanabilen bir ilaç hazırlama yönteminin geliştirmesidir. Bu amaçla SSE temelli bir 3B'li yazıcı kullanılmıştır. Bu yöntem, hacmin ve tablet kütlelerinin ayarlanması ile istenilen bireysel dozun elde edilebilmesi amacıyla tercih edilmiştir. Bu kapsamda SSE teknolojisi ile hazırlanan tabletler, pürüzsüz bir yüzey ve düzenli bir şekil ve aynı zamanda yeterli mekanik dayanıklılık sergilemiştir (Cui ve ark., 2019a). Bu çalışmaların yanı sıra literatürde SSE temelli yazıcılar kullanılarak glipizid (Cui ve ark., 2019b), levetirasetam (Cui ve ark., 2019a), ginkgolid (Wen ve ark., 2019), hidroklorotiyazid, aspirin, pravastatin, atenolol, ramipril (Khaled ve ark., 2015a), nifedipin, glipizid, kaptopril (Khaled ve ark., 2015b) ve guayafenesin (Khaled ve ark., 2014) içeren tablet formülasyonları da hazırlanmıştır.

#### 4.2. Lazer Temelli Sistemlere Örnekler

Farmasötik teknoloji alanında lazer temelli sistemlerden en çok çalışılan 3B yazıcı türü SLA tipi yazıcılardır. Tablo 1'de de görüldüğü gibi literatürde bu yazıcılar ile hazırlanmış tablet, hidrojel ve tıbbi cihaz gibi farklı farmasötik ürünlere yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara örnek olarak SLA yazıcılar kullanılarak Martinez ve ark.ları tarafından hazırlanan ibuprofen yüklü hidrojel verilebilir. Martinez ve ark.ları yaptıkları bu çalışmada SLA yazıcılar kullanılarak hazırladıkları hidrojellerin çözünme profillerini incelemişlerdir ve daha yüksek su içeriğine sahip hidrojellerin, ilacı daha hızlı saldığı buna bağlı olarak hidrojellerden ilacın salım hızlarının su içeriğine bağlı olduğunu göstermişlerdir. Yapılan bu çalışma ile SLA yazıcılar ile farklı su içeriğine sahip hidrojellerin kolaylıkla üretilebileceği bu sayede istenilen salım profiline sahip hidrojellerin hızlı bir şekilde elde edilebileceği gösterilmiştir (Martinez ve ark., 2017).

Günümüzde tablet hazırlamaya yönelik olarak SLA yazıcıların kullanıldığı çalışmalar da vardır. Wang ve ark.ları, model ilaç olarak belirledikleri asetaminofen

ve 4-aminosalisilik asit (4-ASA) içeren ve modifiye edilmiş salım sağlayan oral dozaj formlarının hazırlanmasında SLA temelli 3B yazıcıları kullanmışlardır. Yaptıkları bu çalışmada tabletlerin hazırlanmasında monomer olarak PEGDA ve bir foto başlatıcı olarak difenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfin oksit (DPPO) kullanmışlardır. Ayrıca baskı çözeltisine polietilen glikol 300 (PEG 300) ekleyerek farklı özelliklere sahip formülasyonlar da üretilmiştir. Bastıkları bu tabletlerin ilaç yükleme kapasitelerini incelediklerinde parasetamol ve 4-ASA için yükleme kapasitesi sırasıyla %5,69 ve %5,40 olduğunu bulmuşlardır. Wang ve ark.ları yaptıkları bu çalışma ile SLA 3B baskı teknolojisinin, spesifik uzatılmış salım profillerine sahip ilaç yüklü tabletlerin üretimine izin verdiğini göstermiştir (Wang ve ark., 2016).

2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, model ilaç olarak parasetamol kullanılmış SLS temelli bir yazıcı kullanılarak 3B tablet veya başka bir söylemlerle printletler basılmıştır. Bu tabletlerin basımında Kollicoat<sup>®</sup> IR ve Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 polimerleri kullanılmış ve kullanılan polimerin türüne göre pH'ya bağımlı veya bağımsız salım yapabilen farklı parasetamol yükleme etkinliğine sahip tabletlerin 3B yazıcı ile hazırlanabileceği gösterilmiştir. Bilindiği gibi SLS, lazer temelli bir teknolojidir ve 3B nesnenin oluşturulabilmesi için lazer ışını ve toz parçacıkları arasında bir etkileşime ihtiyaç duymaktadır. Bu amaçla Fina ve ark.ları yaptıkları bu çalışmada, günümüzde tabletlerin kaplanmasında kullanılan bir yardımcı madde olan Candurin<sup>®</sup> gold sheen'in çeşitli konsantrasyonlarını kullanmışlardır ve Candurin<sup>®</sup> gold sheen'in sinterleme işleminde lazer ışığını absorbe ederek farmasötik dozaj formlarının oluşturulmasını sağladığını göstermişlerdir. Bu çalışma ile SLS teknolojisinin farmasötik dozaj formlarının basılmasında kullanılabileceği de kanıtlamıştır. Fina ve ark. SLS baskısı sırasında kullanılacak malzemenin çalışılan dalga boyundaki lazer ışığını absorbe edebilmesi gerekliliği nedeni ile, başarılı bir baskı işlemi için polimer seçiminin çok önemli olduğunu vurgulamışlardır (Fina ve ark., 2017). Ayrıca aynı grubun 2018 yılında

yaptığı başka bir çalışmada, model ilaç olarak seçtikleri parasetamol ve polimer olarak seçtikleri HPMC ve Kollidon VA 64 ile birlikte Candurin® gold sheen kullanmışlar ve SLS temelli bir yazıcı kullanarak ODT üretiminin de yapılabileceğini göstermişlerdir (Fina ve ark., 2018).

SLA ve SLS dışında, DLP temelli 3B yazıcılar ile yapılan çalışmalar da literatürde bulunmaktadır. Kadry ve ark.'ları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada, fotoreaktif polimerler olarak; PEGDA ve PEGDMA ve model ilaç olarak teofilin kullanılarak, ilk kez DLP temelli bir 3B yazıcı kullanılarak tablet basılmıştır. Kadry ve ark., UV yoğunluğu ve UV'ye maruz kalma süresi, tabaka kalınlığı ve polimer konsantrasyonu gibi baskı parametrelerini optimize ettikten sonra, delikli ve deliksiz olmak üzere farklı tabletler basmışlar ve bastıkları bu tabletlerde ilaç yüklemeye etkinliği, mekanik dayanıklılık, şişme, ağırlık değişkenliği, mikroskobik özellikleri, ilaç-polimer etkileşimleri ve ilaç salım profilleri gibi bir dizi karakterizasyon çalışmasını gerçekleştirmişlerdir. Yaptıkları bu çalışma ile ilaç salım profilinin tabletlerde oluşturulan delik sayısına bağlı olarak ayarlanabileceğini ve delik sayısının artırılması ile daha hızlı bir ilaç salım profili elde edilebileceğini göstermişlerdir. Yapılan bu çalışma ile DLP temelli yazıcıların farklı salım profillerine sahip oral tabletlerin üretilmesi için oldukça uygun olduğu gösterilmiştir (Kadry ve ark., 2019).

### 4.3. Mürekkep Püskürtme Temelli Sistemlere Örnekler

Farmasötik ürünlerin hazırlanmasında mürekkep püskürtme temelli 2B ve 3B yazıcılar ile yapılmış çalışmalar literatürde mevcuttur. 2B yazıcılar ile yapılan çalışmalara örnek olarak 2013 yılında Genina ve ark., model etkin madde olarak seçtikleri loperamid ve kafein içeren mürekkep formülasyonlarını IJ yazıcı kullanılarak bastıkları çalışma gösterilebilir. 2013 yılında yapılan bu çalışma ile model etkin maddelerin istenilen ve ayarlanabilir dozda PET, HPC film ve yenilebilir kâğıt üstüne basılabildiği gösterilmiştir (Genina ve ark., 2013a). Aynı grup benzer bir çalışmada model

etkin madde olarak kullandıkları rasajilini de IJ yazıcı kullanarak film yüzeyi üstüne basmışlardır (Genina ve ark., 2013b). 2015 yılında gerçekleştirilen benzer bir çalışmada, Wickström ve ark., indometasin içeren mürekkepler hazırlayarak IJ yazıcı ile film yüzeyine basmışlardır. Yapılan bu çalışmada mürekkep formülasyonlarının içeriğinde etkin maddenin yanı sıra L-arjinin (ARG) ve polivinilpirolidon da kullanılmış ve farklı tabaka sayıları ve içeriklerde basılmış mürekkep formülasyonlarının etkin maddenin salım profili üstüne etkisi incelenmiştir (Wickström ve ark., 2015).

Aynı grup tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise IJ yazıcılar kullanılarak furosemid yüklü mezoporöz silika nanopartiküller, ağızda dağılabilen hidroksipropilmetil selüloz film üzerine basılmıştır (Wickström ve ark., 2017). 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, Varan ve ark.'ları doz ve baskı geometrisinin ayarlanabileceği ve kişiselleştirilmiş tıbbi yönelik olarak kullanılacak bir ilaç formülasyonu geliştirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada, HPV enfeksiyonunun sebep olduğu rahim ağzı kanserinin lokal tedavisi için antikanser ilaç olan paklitaksel ve antiviral ilaç olan sidofovir kombinasyonunu içeren adeziv film, IJ yazıcı kullanılarak basılmıştır. Suda çözünürlüğü az olan paklitakselin çözünürlüğü siklodektrin inklüzyon kompleksi oluşturularak, sidofovir'in kontrollü salımı ise polikaprolakton nanopartiküllerine enkapsüle edilerek sağlanmıştır. Paklitaksel ve sidofovir içeren iki farklı mürekkep formülasyonu hazırlanmış ve hazırlanan bu mürekkep formülasyonları film yüzeyine 1, 5 ve 10 kat olmak üzere yan yana veya ayrı ayrı basılmış; böylece her iki ilaç için de farklı dozlarda etkin madde içeren film formülasyonları hızlıca hazırlanabilmiştir. Ayrıca kullanılan IJ yazıcı ile farklı geometrilere ilaç içeren film formülasyonlarının basılmasının mümkün olduğu gösterilmiştir. Basılan her bir film için bir dizi in vitro karakterizasyon çalışması gerçekleştirilmiş ve insan servikal adenokarsinoma hücrelerinde yapılan hücre kültürü çalışmalarında hazırlanan bu film formülasyonlarının etkili olduğu gösterilmiştir (Varan ve ark., 2017). Aynı grubun 2019 yılında yayınladığı diğer bir çalışmada ise baskıda

kullanılan polimerler ve baskı parametrelerinin film formülasyonlarının mekanik ve biyoadeziv özelliklerine etkisi incelenmiştir. Yapılan bu çalışma ile polikaprolakton ve siklodekstrin gibi makromoleküllerin ilaç çözünürlüğü ve kontrollü salım gibi etkin madde ile ilgili özellikleri etkilemesinin yanı sıra baskı sonrası nihai film formülasyonunun mekanik direnç, kalınlık ve biyoadeziv özellikleri gibi parametrelerini de olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle baskı sırasında kullanılacak polimerlerin seçiminde basım yapılan substrat üzerindeki etkilerinin dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (Varan ve ark., 2019).

3B IJ yazıcılar ile yapılan çalışmalara ise 2017 yılında Kyobula ve ark.'ları tarafından kontrollü ilaç yükleme ve salım profili sağlama amacıyla sıcak-eriyik mürekkep püskürtmeli (hot-melt inkjet) 3B baskı teknolojisi kullanarak yaptıkları çalışma verilebilir. Yapılan bu çalışmada ilaç yüklü katı dozaj şekillerinin üretimi için FDA tarafından onaylı doğal bir madde olan balmumu ilaç taşıyıcı olarak, fenofibrat da model ilaç olarak kullanılmıştır ve tabletler petek yapısına benzer bir şekilde basılmıştır. Kullanılan bu 3B yazıcı sayesinde formülasyonda herhangi bir değişikliğe gerek kalmaksızın, basılacak tabletin şeklinde değişiklikler yapmak ve petek yapısındaki boşlukları kontrol etmek mümkündür. Tabletlerin farklı boyutlarda basılması ile tablet yüzey alanı değiştirilebilmekte ve bu sayede salım profili de kontrol edilebilmektedir. Teorik ve ölçülen ilaç salım verileri değerlendirildiğinde yüzey alana ek olarak, peteklerin çapının ve malzeme ıslanabilirliğinin de ilaç salım profilinde etkili olduğu ve dozaj şekli tasarlanırken bu parametrelerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulanmıştır (Kyobula ve ark.,2017). Shi ve ark.ları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise, antikanser bir etkin madde olan 5-fluorourasil ile yüklenmiş oral tabletler 10 mm ve 13 mm olmak üzere 2 farklı boyutta basılmıştır. Bu çalışmada 3B baskı teknolojilerinden toz üzerine damlacık (DoP) tekniği kullanılmıştır ve toz taşıyıcı bileşimi olarak kalsiyum sülfat, vinil polimer ve karbonhidrat kullanılırken, bağlayıcı mürekkep olarak su gibi viskoziteye sahip 2-pirolidon kullanılmıştır.

Elde edilen tabletler, etkin madde içeren polimerik çözeltiler ile kaplanmış ve bu sayede ilaç içeren tabletler elde edilmiştir. in vitro çözünme çalışmaları, tablet bileşimlerinin, boyutlarının ve kullanılan polimerik çözeltiler bileşimlerinin, etkin maddenin tabletlerden salınmasını doğrudan etkilediğini göstermiştir. Yapılan bu çalışma ile DoP temelli 3B yazıcıların, kişiselleştirilebilir dozaj şekillerini yüksek doğrulukta ve kalitede üretmek için kullanılabilceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu yazıcıların, özellikle FDM temelli 3B yazıcılarda kullanımı mümkün olmayan ve ısı işlemeye dayanıksız etkin maddeleri içeren ürünlerin hazırlanması için de uygun bir alternatif üretim tekniği sunduğu belirtilmiştir (Shi ve ark., 2019).

##### 5. Baskı Teknolojilerinin İlaç Endüstrisi Açısından Karşılaştırılması

Her bir baskı teknolojisinin kendi içindeki üstünlükleri ve sınırları göz önüne alınarak, hangi baskı yönteminin farmasötik üretime daha uygun olduğu farklı parametrelere bağlı olarak değerlendirilmektedir. Unutulmamalıdır ki; ideal bir 3B baskı için tüm bu parametrelerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Tablo 2'de gösterildiği gibi, bazı yazıcılar yüksek maliyetleri nedeni ile henüz ilaç araştırmalarında tercih edilmemektedir. Fotopolimerizasyon ve MJ yöntemleri yüksek çözünürlük ve yüksek hızda üretim sağlamaktayken, her iki yöntemin de ortak sınırları olarak yüksek maliyetleri ve reaksiyona girmemiş monomerlerden kaynaklı olası toksisite riskleri gösterilebilir. CLIP teknolojisi tablet üretiminde oldukça hızlı bir yöntem olması sebebiyle ideal olarak gözükmekle beraber şu ana kadar literatürde bu alanda yapılmış çalışma sayısı oldukça sınırlıdır (Bloomquist ve ark., 2018). BJ teknolojileri, genel olarak güvenli (GRAS) yardımcı maddeler kullanırken, nihai ürünleri düşük mekanik özelliklere sahip olmaları ile karakterizedir. Bu nedenle, BJ teknolojilerinin uygulamaları, güçlü mekanik özelliklerin bir gereklilik olmadığı belirli dozaj biçimleriyle sınırlı kalmaktadır. FDM, işlem sırasındaki gerekli yüksek sıcaklık nedeniyle etkin maddenin bozunması riskini içinde bulundurmaktadır. SSE ise lazer ışını yokluğunda ve

düşük sıcaklıklarda çalışmakta ve FDM yönteminin içerdiği riskleri içermemekle birlikte, düşük çözünürlük ve üretilen formülasyonun zayıf mekanik özellikleri nedeni ile, yalnızca belirli dozaj şekillerinin üretimi ile sınırlı kalmıştır.

Hızlı ve ucuz üretime olanak sağlaması ve ekonomikliği nedeni ile günümüzde 3B baskı teknolojilerinden en sık çalışılan teknoloji, FDM olmuştur. Bu durum, yazıcıların düşük maliyetleri ve kolay bulunabilirliği ile de doğrudan bağlantılıdır (Awad ve ark., 2018).

Tüm bu üstünlükler ve sakıncalar göz önüne alınarak amaca uygun bir şekilde her bir çalışma için en uygun yazıcının seçilmesi 3B yazıcıların farmasötik endüstride kullanımının geleceği açısından kritik öneme sahiptir. Henüz bu alandaki çalışmaların oldukça sınırlı olması ve yazıcılar arasındaki karşılaştırmaların yeterince yapılmamış olması bu seçimin yapılabilirliğini de güçleştirmektedir. Bununla birlikte literatürde sınırlı da olsa farklı üretim tekniklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Örneğin Goyanes ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, 3B ta-

rayıcı ve yazıcı kullanılarak akne tedavisine yönelik kişiselleştirilebilir burun maskeleri hazırlanmıştır. Bu amaçla hastaların burunları ticari bir 3B tarayıcıyla taranmış ve hastanın morfolojisine göre bireysel ilaçlı maske formüle etmişlerdir. SLA ve FDM teknolojisi kullanılarak geliştirdikleri kişiselleştirilmiş akne karşıtı burun maskesi ile her iki teknolojiyi karşılaştırma imkânı bulmuşlardır. FDM ile üretim için, ticari olarak üretilen FlexEcoPLA™ ve polikaprolakton (PCL) filamentleri salisilik asit ile yüklenmiş, SLA ile üretim için ise salisilik asit, PEGDA ve polietilen glikol (PEG) içerisinde çözündürülmüştür. Yaptıkları bu çalışmada SLA baskısının, FDM'den daha yüksek çözünürlük ve daha yüksek ilaç yükleme kapasitesi (%1,9 a/a) sergilediğini göstermişleridir (Goyanes ve ark., 2016a). Farmasötik alanda baskı teknolojileri kullanılarak yapılan çalışmaların artması ile hangi baskı tekniğinin hangi dozaj şeklinin üretiminde daha avantajlı olduğu da zamanla görülecektir. Bununla birlikte Tablo 2'de farmasötik alanda kullanım potansiyeli olan 3B baskı teknolojilerinin özellikleri genel hatları ile verilmiştir.

**Tablo 2.** Farmasötik alanda kullanım potansiyeli

olan 3B baskı teknolojilerinin özellikleri (Awad ve ark., 2018)

3B Baskı Teknolojisi	3B Yazıcı Türü	Güç Kaynağı	Çözünürlük (mm)	Hız	Materyal	Maliyet Aralığı	Üstünlük	Sakınca
Ekstrüzyon Temelli Sistemler	FDM	Isı	0,1-0,3	●●	Termoplastik Polimer	£ £££	Ucuz, kullanım kolaylığı, çoklu malzeme baskısı	Düşük hız ve doğruluk
	SSE	Isı ve/veya basınç	0,4-0,8	●●	Jel ve Macun	£ £££	Düşük sıcaklık, ucuz, kullanım kolaylığı, çoklu malzeme ile baskı	Düşük çözünürlük, baskı sonrası ek işlem gerekliliği, düşük mekanik özelliklere sahip basılmış ürün
Lazer Temelli Sistemler	SLS	Lazer	0,1-0,12	●●	Termoplastik Polimer, Metal ve Seramik	££££ ££££££££	Geri dönüştürülebilir malzeme ile kullanıma uygunluk	Basılmış ürünün mekanik özellikleri başlangıç malzemesinin partikül büyüklüğüne bağlı olarak değişkenlik gösterir
	MJF	Birleştirme Maddesi ve Kızılötesi Işık	0,07-0,1	●●●	Termoplastik Polimer	££££££££ ££££££££	Çoklu malzeme ile baskı, yüksek işlevselliğe sahip malzemelerin basılabilmesi, geri dönüştürülebilir malzeme ile kullanılabilirlik	Kısıtlı baskı malzemesi ve baskı sonrası ek işlem gerekliliği
	DMLS/SLM	Lazer	0,02-0,1	●●●	Metal	££££££££ ££££££££	Yüksek çözünürlük ve işlevselliğe sahip malzemelerin basılabilmesi	Yüksek enerji tüketimi ve düşük verimlilik
	EBM	Elektron Demeti	0,5-0,18	●●●●	Metal	££££££££	Yüksek mekanik dayanıklılık, hızlı, verimli, düşük maliyetli	Baskıda kullanılacak iletken malzemelerin sınırlı olması ve çok yüksek sıcaklığa gereklilik duyması
	SLA	Lazer	0,025-0,125	●●	Fotopolimer	££ ££££££££	Yüksek kesinlik ve doğruluk	Toksosite potansiyeli, baskı sonrası ek işlem gerekliliği, basılan materyalin mekanik özelliklerinin zamanla zayıflaması
	DLP	Işık Kaynağı	0,012-0,2	●●●		££ ££££££	Yüksek çözünürlük	Toksosite potansiyeli, baskı sonrası ek işlem gerekliliği, basılan materyalin mekanik özelliklerinin zamanla zayıflaması, baskı işleminin piksel boyutuyla sınırlandırılmış olması
	CLIP	Işık Kaynağı ve Oksijen	0,05-0,1	●●●●		££££££££ ££££££££	Yüksek hız ve kesinlik	Pahalı, toksisite potansiyeli
	Mürekkep Püskürtme Temelli Sistemler	BJ	-	0,089-0,12	●●●●	Polimer ve Sıvı Bağlayıcı (yapıştırıcı)	££££££££ ££££££££	Çoklu malzeme ile baskı
DoD		-	0,025-0,12	●●●	Wax ve Seramik	££££	Hızlı katılma, uygun maliyet ve verim	Kısıtlı baskı malzemesi
MJ		UV	0,016-0,032	●●●	Fotopolimer	££££££££ ££££££££	Çoklu malzeme ile baskı, yüksek doğruluk, çevre dostu üretim	Düşük mekanik özelliklere sahip basılmış ürün, yüksek maliyet
NPJ		Isı	0,2	●●●	Metal ve Seramik	££££££££	Yüksek kesinlik, baskı sonrası ek işlem gerektirmeme	Yüksek sıcaklık ile çalışma

(Hız; ● Yavaş, ●● Orta, ●●● Hızlı, ●●●● Çok Hızlı) (Maliyet; £ ~10.000, ££ ~25.000, £££ ~50.000, ££££ ~100.000, £££££ ~250.000, ££££££ ~500.000, £££££££ ~1.000.000, ££££££££ ~2.500.000)

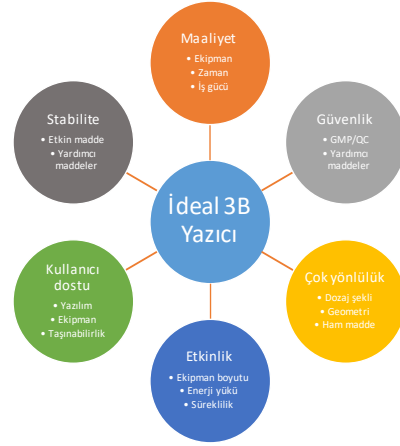
## 6. Baskı Teknolojilerin Farmasötik Teknolojideki Geleceği

Günümüzde ilaç üretimi, “tek ilaç, tek doz herkese uyar” yaklaşımına dayanmaktadır ve bu yaklaşım doz esnekliği sağlayan ilaçların üretimine uygun değildir. Oysa her geçen gün kişiselleştirilmiş tıp ve buna bağlı olarak kişiselleştirilmiş tedavi protokollerinin önemi artmaktadır. Kişiselleştirilmiş tıp, hastaların farmakogenomik bulgularını, anatomik ve fizyolojik özelliklerini dikkate alarak üstün bir tedavi imkânı sağlar. Kişiselleştirilmiş tıbbın en önemli klinik yönü, hastanın ihtiyacına göre dozu ve/veya ilaç kombinasyonunu kişiselleştirmektir. Bu sayede, hasta tedavisi için ihtiyacı olan dozda ilacı alacak yüksek ya da düşük dozda ilaca maruz kalmayacağı için de buna bağlı yan etkiler ve olumsuzluklar yaşanmayacaktır. Günümüz ilaç üretimi düşünüldüğünde, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının maruz kaldığı en önemli sorun kişiselleştirilebilir ilaç kombinasyonlarının ve dozlarının ticari olarak üretilmemesidir. Bu sorunun ortadan kaldırılması için standart doz tablet üretimi yerine, her bir hastanın ihtiyacına göre hızlı ve etkili bir şekilde kişiselleştirilebilecek dozda ilaç içeren tablet üretimini sağlayacak yeni üretim sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir (Pietrzak ve ark., 2015).

Yetim ilaçların üretimi günümüz ilaç endüstrisi için ayrı bir sorundur. Nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan yetim ilaçlar düşük pazar payları, geliştirme ve üretim maliyetlerinin yüksekliği ve küçük seriler halinde üretilmeleri nedeni ile ilaç endüstrisindeki üretimi oldukça sınırlıdır. Bu ilaçların üretim maliyetlerini düşürecek, hızlı ve düşük seriler halinde esnek üretime imkân tanıyacak yeni üretim sistemlerinin geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Bu derlemede de anlatıldığı gibi gerek yetim ilaçların üretimi gerekse doz esnekliği sağlayabilecek kişiselleştirilmiş tıbbaya yönelik katı dozaj şekillerinin üretimi için 2B ve 3B yazıcılar oldukça elverişli sistemlerdir. Bununla birlikte kişiselleştirilmiş tıp ve 3B yazıcıların farmasötik alandaki kullanımı oldukça yeni yaklaşımlardır ve henüz bu konuda ideal bir sistem ve buna dair regülasyonlar geliştirilmemiştir.

Ancak farmasötik üretim açısından ideal bir yazıcı uygun maliyetli, kabul edilebilir güvenlik düzeyine, kaliteye ve stabiliteye sahip çok yönlü dozaj şekilleri üretebilen, düşük tüketim sağlayan ve uzmanlık gerektirmeden kullanılacak, kullanıcı dostu sistemler olmalıdır. 3B yazıcı teknolojilerin gün geçtikçe gelişmesi ve yeni yazıcıların piyasaya çıkması ile farmasötik üretim için ideal olarak nitelendirilebilecek bir baskı teknolojinin oluşturulmasına da her geçen gün daha çok yaklaşmaktayız.



Şekil 12. Kişiselleştirilmiş ilaç için ideal 3B yazıcının özellikleri (Trenfield ve ark., 2018)den esinlenilerek hazırlanmıştır.

İdeal bir yazıcının (Şekil 12) geliştirilmesinin yanı sıra ilaç üretimi açısından önemli bir diğer parametre ise, bu yazıcının klinik uygulamaya entegre edilebilmesidir. Bunun için en büyük gerekliliklerden biri de; 3B yazıcı üreticileri, farmasötik alanda çalışan bilim insanları, yardımcı madde tedarikçileri ve regülatör kurumlardan oluşan multidisipliner bir takımın oluşturulması ve bu konunun bir bütün olarak ele alınmasıdır (Trenfield ve ark., 2018). Bu ekosistemin oluşturulması ve ideal yazıcıların ilaç üretiminde kullanılması ile yakın gelecekte her bir yazıcı birer ilaç fabrikası gibi çalışabilecek, bu sayede esnek dozlarda ihtiyaca uygun ilaçlar hızlı ve verimli bir şekilde hazırlanabilecektir. Bu yazıcıların hastane, eczane, sağlık ocağı ve diğer sağlık kurumlarında kullanılması ile ilaç endüstrisi tamamen farklı bir boyuta evrilerek gelişecek ve yeni iş kolları oluşacaktır.

## SONUÇ

Tabletler ilk kez 1843 ve kapsüller ise ilk kez 1846 yılında patentlendiklerinden beri oral katı dozaj şekillerinin üretim stratejilerine hükmetmişlerdir. Bunun en önemli nedeni, bu dozaj şekillerinin her ikisinin de büyük ölçekli, seri üretiminin rahatlıkla gerçekleştirilebilmesidir. İlaçların seri üretimi; birim maliyetlerinin düşmesini sağlar ancak bu durum ilaçların piyasada sınırlı sayıda dozlarının olmasına neden olur ve doz esnekliğini engeller. Bu dozaj şekillerinde doz esnekliğinin sağlanamaması, dar terapötik aralığa sahip ilaçlar için önemli bir sorundur. Yapılan çalışmalar, kişiselleştirilebilir ilaç stratejileri ile doz esnekliğinin sağlanması ve hastaya uygun dozdaki ilacın verilmesi ilaç tedavisinde ciddi başarıların elde edilebileceğini göstermektedir. Bu durum yakın zamanda ilaç endüstrisinin yeni ilaç üretim yöntemlerine yönelmesini zorunlu kılacaktır.

İlaç endüstrisinde baskı teknolojilerinin kullanılması ile, tablet üretiminin ilaç fabrikaları yerine klinik, eczane ve hatta hastanın kendi evinde gerçekleştirilmesi mümkün olabilir. Bunun ile birlikte, ilaçların geleneksel seri üretiminden her bir hastaya özel (terzi işi) kişiselleştirilmesi ve üretilmesi söz konusu olabilir. Kişiselleştirilmiş ilaçlar ve baskı teknolojilerinin bu ilaçların üretiminde kullanımı ilaç sektörünün geleceği açısından büyük bir öneme sahiptir. Bununla birlikte yeni yazıcı ve üretim teknolojilerinin geliştirilmesi, mürekkep formülasyonlarının ve baskı materyallerinin çeşitlendirilmesi, uygun kalite kontrol ve karakterizasyon tekniklerinin oluşturulması ve bu alandaki regülasyonların hazırlanması ile baskı teknolojilerinin ilaç üretimindeki geleceği açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle 3B yazıcılar, kişiselleştirilmiş ilaçların üretiminin gerçekçi bir düzeyde gerçekleştirmenin en önemli unsurlarından biri olabilir. Karmaşık yapı ve formülasyonlar tek bir işlemde hazırlanabilir ve bu nedenle 3B baskı için toplam maliyet ve zaman, konvansiyonel üretim işlemlerinden daha da düşük olabilir. 3B baskı teknolojilerinin karmaşık formülasyonları uygun maliyetli ve zaman etkili bir şekilde geliştirebilmelerinin basitliği, ge-

leneksel üretim süreçlerinin karşılaştığı zorluklara ve imkansızlıklara bir çözüm sağlayabilir. Ayrıca 3B baskı teknolojisi, ilaç üretiminde prototip üretimini kolaylaştırmakta ve seri üretime de yol gösterebilmektedir.

Bu derlemede de bahsedildiği gibi, baskı teknolojileri büyük bir çeşitlilik göstermekte ve bu çeşitlilik her geçen gün artmaktadır. Günümüzde bu denli fazla 2B ve 3B yazıcı olmasına karşın farmasötik üretim açısından ideal denilebilecek bir yazıcı türü henüz yoktur. Bu nedenle, üretilecek ilaç ve dozaj şeklinin özelliklerine bağlı olarak her bir parametrenin dikkate alınarak en uygun baskı teknolojisinin seçilmesi üretimin başarı ile gerçekleştirilmesinde kritik öneme sahiptir. Baskı teknolojileri kullanılarak yapılan ilaç araştırmalarının artması, baskı teknolojilerinin ilaç endüstrisinde kullanımı açısından yol gösterici olacak ve geleceklerini belirleyecektir.

## KISALTMALAR

ABS; Akrilonitril Bütadien Stiren  
ARG; Arjinin  
ASA; Amino Salisilik Asit  
ATMD; Amerikan Test ve Malzemeler Derneği  
BJ; Bağlayıcı Püskürtme  
CAD; Bilgisayar Destekli Tasarım  
CIJ; Sürekli Mürekkep Baskı  
CLIP; Sürekli Sıvı Arayüz Üretimi  
DLP; Dijital Işık İşleme  
DMLS; Doğrudan Metal Lazer Sinterleme  
DoD; Drop-On-Demand  
DPPO; Difenil (2,4,6-Trimetilbenzoil) Fosfin Oksit  
EBAM; Elektron Demeti Eklemeli Üretim  
EBM; Elektron Demeti Eritme  
EC; Etil Selüloz  
EVA; Etilen Vinil Asetat  
FDA; Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi  
FDM; Eriyik Yığma Modelleme  
FFF; Erimiş Filament Üretimi  
GMP; İyi İmalat Uygulamaları  
GRAS; Genel Olarak Güvenli  
HME; Sıcak Eriyik Ekstruder  
HPC; Hidroksipropilselüloz  
HPMC; Hidroksipropilmetilselüloz  
IJ; Mürekkep Püskürtme  
ISO; Uluslararası Standartlar Teşkilatı  
LED; Işık Yayan Diyot  
LENS; Lazer Tasarlanmış Net Şekillendirme  
LGS; Lennox-Gastaut Sendromu

LOM; Lamine Nesne İmalat  
MCC; Mikrokristalize Selüloz  
MIT; Massachusetts Teknoloji Enstitüsü  
MJF; Çoklu Püskürtmeli Füzyon  
NPJ; Nanopartikül Püskürtme  
ODT; Ağızda Dağılan Tablet  
PAM; Basınç Destekli Mikro Şırınga  
PBF; Toz Yatağı Füzyon  
PCL; Polikaprolakton  
PEG; Polietilen Glikol  
PEGDA; Polietilen Glikol Diakrilat  
PEGDMA; Polietilen Glikol Dimetakrilat  
PEO; Polietilen Oksit  
PLA; Polilaktik Asit  
PVA; Polivinil Alkol  
RIA; Rahim İçi Araç  
SLA; Stereolitografi  
SLM; Seçici Lazer Eritme  
SLS; Seçici Lazer Sinterleme  
SSE; Yarı Katı Ekstrüzyon  
STL; Standart Üçgen Dili  
UAM; Ultrasonik Eklemeli Üretim  
UV; Mor Ötesi  
TEC; Trietil Sitrat  
2B; 2 Boyutlu  
3B; 3 Boyutlu

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

#### YAZAR KATKI ORANI

Literatür araştırması ve çalışma metninin hazırlanması (Çobanoğlu E.), literatür araştırması, verilerin yorumlanması, metnin yazılması ve düzenlenmesi (Varan C.), çalışmanın koordinasyonu, hipotezlerin geliştirilmesi ve derleme tasarımı, literatür yorumu ve metin (Bilensoy E.)

#### KAYNAKLAR

Alhnan, M.A., Okwuosa, T.C., Sadia, M., Wan, K-W., Ahmed, W., Arafat, B. (2016). Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*, 33, 1817- 1832. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1>

Alomari, M., Mohamed, F. H., Basit, A. W., Gaisford, S. (2015). Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. *International Journal of Pharmaceutics*, 494(2), 568–577. <https://doi:10.1016/j.ijpharm.2014.12.006>

Amanacharla, M., Ponnaluri, R. R. (2015). Polypharmacy in Elderly Patients: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 5(2), 17–19. <https://doi.org/10.22270/jddt.v5i2.1082>

Awad, A., Trenfield, S. J., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A. W. (2018). Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discovery Today*, 23(8), 1547–1555. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.025>

Azizoğlu, E., Özer, Ö. (2020). Fabrication of Montelukast sodium loaded filaments and 3D printing transdermal patches onto packaging material. *International Journal of Pharmaceutics*, 587, 119588. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119588>

Bloomquist, C. J., Mecham, M. B., Paradzinsky, M. D., Januszewicz, R., Warner, S. B., Luft, J. C., ... DeSimone, J. M. (2018). Controlling release from 3D printed medical devices using CLIP and drug-loaded liquid resins. *Journal of Controlled Release*, 278, 9–23. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.03.026>

Breitkreutz, J., Boos, J. (2006). Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 4(1), 37–45. <https://doi:10.1517/17425247.4.1.37>

Chai, X., Chai, H., Wang, X., Yang, J., Li, J., Zhao, Y., ... Xiang, X. (2017). Fused deposition modeling (FDM) 3D printed tablets for intragastric floating delivery of domperidone. *Scientific Reports*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03097-x>

Chia, H. N., Wu, B. M., Kodama, H. (1981). Recent advances in 3D printing of biomaterials. *Review of Scientific Instruments*, 52(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13036-015-0001-4>

Crump, S.S. (1992). *Apparatus and method for creating three-dimensional objects*. U.S. Patent No. 5,121, 329.

Cui, M., Li, Y., Wang, S., Chai, Y., Lou, J., Chen, F., ... Ding, P. (2019a). Exploration and preparation of a dose-flexible regulation system for levetiracetam

- tablets via novel semi-solid extrusion three-dimensional printing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(2), 977–986. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.10.001>
- Cui, M., Yang, Y., Jia, D., Li, P., Li, Q., Chen, F., ... Ding, P. (2019b). Effect of novel internal structures on printability and drug release behavior of 3D printed tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.10.037>
- Daly, R., Harrington, T. S., Martin, G. D., Hutchings, I. M. (2015). Inkjet printing for pharmaceuticals - A review of research and manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics*, 494(2), 554–567. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.017>
- Dassault systems. (2018). 3D printing - additive, <https://make.3dexperience.3ds.com/processes/material-jetting>, Erişim tarihi: 13.04.2020
- Deckard, C. R. (1989). Method and apparatus for producing parts by selective sintering. U.S. Patent No. 4,863,538.
- Dumitrescu, I.-B., Drăgănescu, D., Lupuliasa, D., Şaramet, G., Drăgoi, C. M., Nicolae, A. C., Pop, A. (2018). The age of pharmaceutical 3D printing. Technological and therapeutical implications of additive manufacturing. *Farmacia*, 66(3), 365–389. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2018.3.1>
- Fina, F., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A. W. (2017). Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1–2), 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.082>
- Fina, F., Madla, C. M., Goyanes, A., Zhang, J., Gaisford, S., Basit, A. W. (2018). Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics*, 541(1–2), 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.015>
- Fu, J., Yu, X., Jin, Y. (2018). 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. *International Journal of Pharmaceutics*, 539(1–2), 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.036>
- Genina, N., Fors, D., Palo, M., Peltonen, J., Sandler, N. (2013a). Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates - Effect of print density in inkjet printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(2), 488–497. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.06.003>
- Genina, N., Holländer, J., Jukarainen, H., Mäkilä, E., Salonen, J., Sandler, N. (2016). Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90, 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.11.005>
- Genina, N., Janßen, E. M., Breitenbach, A., Breitreutz, J., Sandler, N. (2013b). Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3), 1075–1083. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.017>
- Gioumouxouzis, C. I., Baklavaridis, A., Katsamenis, O. L., Markopoulou, C. K., Bouropoulos, N., Tzetzis, D., Fatouros, D. G. (2018). A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 120, 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.04.020>
- Goole, J., Amighi, K. (2016). 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 499(1–2), 376–394. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.071>
- Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Basit, A. W., Gaisford, S. (2014). Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 476(1), 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044>

- Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Hatton, G. B., Gaisford, S., Basit, A. W. (2015a). 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 89, 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.12.003>
- Goyanes, A., Chang, H., Sedough, D., Hatton, G. B., Wang, J., Buanz, A., ... Basit, A. W. (2015b). Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 496(2), 414–420. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.039>
- Goyanes, A., Det-Amornrat, U., Wang, J., Basit, A. W., Gaisford, S. (2016a). 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 234, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.034>
- Goyanes, A., Kobayashi, M., Martínez-Pacheco, R., Gaisford, S., Basit, A. W. (2016b). Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. *International Journal of Pharmaceutics*, 514(1), 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.06.021>
- Goyanes, A., Wang, J., Buanz, A., Martínez-Pacheco, R., Telford, R., Gaisford, S., Basit, A. W. (2015c). 3D printing of medicines: engineering novel oral devices with unique design and drug release characteristics. *Molecular Pharmaceutics*, 12(11), 4077–4084. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00510>
- Groth, C., Kravitz, N. D., Jones, P. E., Graham, J. W., Redmond, W. R. (2014). Three-dimensional printing technology. *Journal of Clinical Orthodontics : JCO*, 48(8), 475–485.
- Gültekin, H. E., Tort, S., Acartürk, F. (2019). An effective technology for the development of immediate release solid dosage forms containing low-dose drug: Fused deposition modeling 3D printing. *Pharmaceutical Research*, 36(9). <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2655-y>
- Huanbutta, K., Sangnim, T. (2019). Design and development of zero-order drug release gastroretentive floating tablets fabricated by 3D printing technology. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 52(April), 831–837. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.06.004>
- Hull, C. W. (1986). *Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography*. U.S. Patent No. 4,575,330.
- ISO/ASTM. (2015). Additive manufacturing- general principles- terminology, <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-astm:52900:ed-1:v1:en>, Erişim tarihi: 13.04.2020
- Jacob, J., Coyle, N., West, T.G., Monkhouse, D. C., Surprenant, H. L., Jain, N. B. (2014). *Rapid disperse dosage form containing levetiracetam*. U.S. Patent No. US 2014/0271862 A1.
- Jamróz, W., Kurek, M., Łyszczarz, E., Brniak, W., Jachowicz, R. (2017a). Printing techniques: Recent developments in pharmaceutical technology. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 74(3), 753–763.
- Jamróz, W., Kurek, M., Łyszczarz, E., Szafraniec, J., Knapik-Kowalczyk, J., Syrek, K., ... Jachowicz, R. (2017b). 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(2), 413–420. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.052>
- Januszewicz, R., Tumbleston, J. R., Quintanilla, A. L., Mecham, S. J., DeSimone, J. M. (2016). Layerless fabrication with continuous liquid interface production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. National Academy of Sciences*, 113(42), 11703–11708. <https://doi.org/10.1073/pnas.1605271113>
- Kadry, H., Wadnap, S., Xu, C., Ahsan, F. (2019). Digital light processing (DLP) 3D-printing technology and photoreactive polymers in fabrication of modified-release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 135, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.008>

- Karakurt, I., Aydoğdu, A., Çikrikci, S., Orozco, J., Lin, L. (2020). Stereolithography (SLA) 3D printing of ascorbic acid loaded hydrogels: A controlled release study. *International Journal of Pharmaceutics*, 584, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119428>
- Katstra, W. E., Palazzolo, R. D., Rowe, C. W., Giritlioglu, B., Teung, P., Cima, M. J. (2000). Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing<sup>(TM)</sup>. *Journal of Controlled Release*, 66(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00225-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00225-4)
- Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., Roberts, C. J. (2014). Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 461(1–2), 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.021>
- Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., Yang, J., Roberts, C. J. (2015a). 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *Journal of Controlled Release*, 217, 308–314. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>
- Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., Yang, J., Roberts, C. J. (2015b). 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *International Journal of Pharmaceutics*, 494(2), 643–650. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.067>
- Kyobula, M., Adedeji, A., Alexander, M. R., Saleh, E., Wildman, R., Ashcroft, I., ... Roberts, C. J. (2017). 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release. *Journal of Controlled Release*, 261, 207–215. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.025>
- Lamichhane, S., Bashyal, S., Keum, T., Noh, G., Seo, J. E., Bastola, R., ... Lee, S. (2019). Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(5), 465–479. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.11.008>
- Lepowsky, E., Tasoglu, S. (2018). 3D printing for drug manufacturing: A perspective on the future of pharmaceuticals. *International Journal of Bioprinting*, 4(1), 119. <http://dx.doi.org/10.18063/IJB.v4i1.119>
- Li, M., Gogos, C. G., Ioannidis, N. (2015). Improving the API dissolution rate during pharmaceutical hot-melt extrusion I: Effect of the API particle size, and the co-rotating, twin-screw extruder screw configuration on the API dissolution rate. *International Journal of Pharmaceutics*, 478(1), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.11.024>
- Li, Q., Wen, H., Jia, D., Guan, X., Pan, H., Yang, Y., ... Pan, W. (2017). Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 525(1), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.066>
- Martinez, P. R., Goyanes, A., Basit, A. W., Gaisford, S. (2017). Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 313–317. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.003>
- Melchels, F. P. W., Feijen, J., Grijpma, D. W. (2010). A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomaterials*, 31(24), 6121–6130. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.04.050>
- Meyer, U. A., Zanger, U. M., Schwab, M. (2013). Omics and Drug Response. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 53(1), 475–502. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100502>
- Norman, J., Madurawe, R. D., Moore, C. M. V., Khan, M. A., Khairuzzaman, A. (2017). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 108, 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>
- Öblom, H., Zhang, J., Pimparade, M., Speer, I., Preis, M., Repka, M., Sandler, N. (2019). 3D-printed isoniazid tablets for the treatment and prevention of tuberculosis—personalized dosing and drug release. *AAPS PharmSciTech*, 20(2), 1–13. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1233-7>

- Okwuosa, T. C., Soares, C., Gollwitzer, V., Habashy, R., Timmins, P., Alhnan, M. A. (2018). On demand manufacturing of patient-specific liquid capsules via co-ordinated 3D printing and liquid dispensing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 118, 134–143. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.03.010>
- Palekar, S., Nukala, P. K., Mishra, S. M., Kipping, T., Patel, K. (2019). Application of 3D printing technology and quality by design approach for development of age-appropriate pediatric formulation of baclofen. *International Journal of Pharmaceutics*, 556, 106–116. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.062>
- Pandey, R. (2014). Photopolymers in 3D printing applications. *Arcada*.
- Pietrzak, K., Isreb, A., Alhnan, M. A. (2015). A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 96, 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.027>
- Robles-Martinez, P., Xu, X., Trenfield, S. J., Awad, A., Goyanes, A., Telford, R., ... Gaisford, S. (2019). 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics*, 11(6), 274. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060274>
- Roopavath, U. K., Kalaskar, D. M. (2017). Introduction to 3D printing in medicine. *3D Printing in Medicine*, 1-20. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100717-4.00001-6>
- Sachs, E. M., Haggerty, J. S., Cima, M. J., Williams, P. A. (1993). *Three-dimensional printing techniques*. U.S. Patent No. 5,204,055.
- Sadia, M., Alhnan, M. A., Ahmed, W., Jackson, M. J. (2017). 3D printing of pharmaceuticals. *Micro and Nanomanufacturing*, 2, 467–498. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-67132-1\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67132-1_16)
- Sadia, M., Isreb, A., Abbadi, I., Isreb, M., Aziz, D., Selo, A., ... Alhnan, M. A. (2018). From ‘fixed dose combinations’ to ‘a dynamic dose combiner’: 3D printed bi-layer antihypertensive tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123, 484–494. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.045>
- Sanders, R. C., Forsyth, J. L., Philbrook, K. F. (1998). *3-D model making*. U.S. Patent No. 5,740,051.
- Saydam, M., Takka, S. (2020). Improving the dissolution of a water-insoluble orphan drug through a fused deposition modelling 3-Dimensional printing technology approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 152, 105426. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105426>
- Scoutaris, N., Ross, S. A., Douroumis, D. (2018). 3D printed “starmix” drug loaded dosage forms for paediatric applications. *Pharmaceutical Research*, 35(2), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2284-2>
- Shahrubudin, N., Lee, T. C., Ramlan, R. (2019). Scien- cedirect an overview on 3D printing technology : Technological , materials , and applications. *Procedia Manufacturing*, 35, 1286–1296. <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2019.06.089>
- Shi, K., Tan, D. K., Nokhodchi, A., Maniruzzaman, M. (2019). Drop-on-powder 3D printing of tablets with an anti-cancer drug, 5-fluorouracil. *Pharmaceutics*, 11(4), 1–10. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040150>
- Skowyra, J., Pietrzak, K., Alhnan, M. A. (2015). Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.11.009>
- Smith, D. M., Kapoor, Y., Klinzing, G. R., Procopio, A. T. (2018). Pharmaceutical 3D printing: Design and qualification of a single step print and fill capsule. *International Journal of Pharmaceutics*, 544(1), 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.056>

- Solanki, N. G., Tahsin, M., Shah, A. V., Serajuddin, A. T. M. (2018). Formulation of 3D printed tablet for rapid drug release by fused deposition modeling: screening polymers for drug release, drug-polymer miscibility and printability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(1), 390–401. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.10.021>
- Tagami, T., Nagata, N., Hayashi, N., Ogawa, E., Fukushige, K., Sakai, N., Ozeki, T. (2018). Defined drug release from 3D-printed composite tablets consisting of drug-loaded polyvinylalcohol and a water-soluble or water-insoluble polymer filler. *International Journal of Pharmaceutics*, 543(1–2), 361–367. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.057>
- Trenfield, S. J., Awad, A., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A. W. (2018). 3D printing pharmaceuticals: Drug development to frontline care. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(5), 440–451. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006>
- Tumbleston, J. R., Shirvanyants, D., Ermoshkin, N., Januszewicz, R., Johnson, A. R., Kelly, D., ... Desimone, J. M. (2015). Continuous liquid interface of 3D objects. *Science*, 347(6228), 1349–1352.
- Varan, C., Şen, M., Sandler, N., Aktaş, Y., Bilensoy, E. (2019). Mechanical characterization and ex vivo evaluation of anticancer and antiviral drug printed bioadhesive film for the treatment of cervical cancer. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 130, 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.01.030>
- Varan, C., Wickström, H., Sandler, N., Aktaş, Y., Bilensoy, E. (2017). Inkjet printing of antiviral PCL nanoparticles and anticancer cyclodextrin inclusion complexes on bioadhesive film for cervical administration. *International Journal of Pharmaceutics*, 531(2), 701–713. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.036>
- Verma, A., Rai, R. (2013). Energy efficient modeling and optimization of additive manufacturing processes. In *solid freeform fabrication symposium, Austin, TX* (ss. 231-241)
- Wang, J., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A. W. (2016). Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 503(1–2), 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016>
- Wen, H., He, B., Wang, H., Chen, F., Li, P., Cui, M., ... Yang, X. (2019). Structure-based gastro-retentive and controlled-release drug delivery with novel 3D printing. *AAPS PharmSciTech*, 20(2), 1–12. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1237-3>
- Wickström, H., Hilgert, E., Nyman, J. O., Desai, D., Karaman, D. Ş., De Beer, T., ... Rosenholm, J. M. (2017). Inkjet printing of drug-loaded mesoporous silica nanoparticles—a platform for drug development. *Molecules*, 22(11), 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules22112020>
- Wickström, H., Palo, M., Rijckaert, K., Kolakovic, R., Nyman, J. O., Määttänen, A., ... Sandler, N. (2015). Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75, 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.009>
- Xie, H.-G., Frueh, F. W. (2005). Pharmacogenomics steps toward personalized medicine. *Personalized Medicine*, 2(4), 325–337. <https://doi.org/10.2217/17410541.2.4.325>
- Yu, D.-G., Shen, X.-X., Branford-White, C., Zhu, L.-M., White, K., Yang, X. L. (2009). Novel oral fast-disintegrating drug delivery devices with predefined inner structure fabricated by Three-Dimensional Printing. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(3), 323–329. <https://doi.org/10.1211/jpp/61.03.0006>

- Zema, L., Melocchi, A., Maroni, A., Gazzaniga, A. (2017). Three-dimensional printing of medicinal products and the challenge of personalized therapy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(7), 1697–1705. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.03.021>
- Zeng, Y., Yan, Y., Yan, H., Liu, C., Li, P., Dong, P., ... Chen, J. (2018). 3D printing of hydroxyapatite scaffolds with good mechanical and biocompatible properties by digital light processing. *Journal of Materials Science*, 53(9), 6291–6301. <https://doi.org/10.1007/s10853-018-1992-2>
- Zhang, J., Feng, X., Patil, H., Tiwari, R. V., Repka, M. A. (2017). Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 519(1–2), 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.049>
- Ziaee, M., Crane, N. B. (2019). Binder jetting: A review of process, materials, and methods. *Additive Manufacturing*, 28, 781–801. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.05.031>