



TABLET DOZAJ FORMLARININ TASARIMINDA VE GELİŞTİRİLMESİNDE ÜÇ-BOYUTLU BASKI TEKNOLOJİSİ

THREE-DIMENSIONAL PRINTING TECHNOLOGY IN TABLET DOSAGE FORM DESIGN AND DEVELOPMENT

Sevgi TEKTAŞ^{1*} , Şeyda GÜNEŞ² , Nilüfer YÜKSEL¹ 

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 06560, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Eklemeli üretim olarak da bilinen üç boyutlu (3B) baskı, mühendislik, mimarlık ve uzay bilimleri gibi çeşitli endüstriyel alanlarda devrim yaratmıştır. Son yıllarda eczacılık alanında da umut vadeden bir teknoloji olarak 3B baskı, kişiselleştirilmiş katı dozaj formları, implantlar ve tıbbi cihazları yüksek hassasiyet ve doğrulukla üretmek için avantajlı bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu teknoloji, geleneksel farmasötik üretim proseslerinin bazı sınırlamalarının üstesinden gelme potansiyeline sahiptir ve gelişmiş dozaj formu tasarımı, artan hasta uyuncu ve azaltılmış üretim maliyetleri gibi avantajlar sunmaktadır. Bu derleme kapsamında 3B baskılama ile tablet üretim yöntemleri incelenmiştir.

Sonuç ve Tartışma: Dozaj formlarının uygulanmasına yönelik farklı yollar arasında oral yol, hasta uyuncu açısından en çok tercih edilen veriliş yoludur. Oral yolla veriliş için tabletlerin üretimi, işlenmesi ve depolanması diğer dozaj formlarına göre daha kolay ve ekonomiktir. 3B baskı, farklı geometrik şekillerde ve farklı etkin madde salım profillerine sahip tabletlerin formülasyonu ve üretimine imkân sağlamaktadır. Bu baskılama teknolojisi temel olarak aynı baskı aşamalarından oluşsa da kendi içinde oldukça çeşitlenmiş ve Amerikan Test ve Malzemeler Derneği tarafından yedi farklı yöntemle ayrılmıştır. Bu çeşitli yöntemler arasında tablet üretiminde oldukça başarı sağlayan eriyik birikim modelleme yöntemi pek çok çalışmaya konu olmuştur. Bununla birlikte tüm 3B baskılama yöntemleri ile tabletler ve kapletler üretilebilmektedir. Ancak kişiselleştirilmiş ilaçlar için kalite ve emniyeti gösterecek belirlenmiş bir çerçeve bulunmamaktadır ve de 3B teknolojinin sahte ilaç, yasal olmayan ilaçların yaygınlaşması ve yanlış etiketleme gibi riskleri de olabilecektir. 3B üretim için iyi imalat uygulamalarının (GMP) benimsenmesi, standart işlem prosedürlerinin oluşturulması, tüm üretim hattında ve sonrasında bitmiş üründe kalite kontrolün (örneğin tabletlerde içerik tektürlülüğü, kütle tektürlülüğü, çözünme testi) yürütülmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: 3B baskı, baskılama yöntemleri, fotopolimerizasyon, mürekkep püskürtme, toz yatağı füzyon

ABSTRACT

Objective: Three-dimensional (3D) printing, also known as additive manufacturing, has revolutionized various industrial fields such as engineering, architecture and space sciences. As a promising technology in the field of pharmacy in recent years, 3D printing appears as an advantageous approach to produce personalized solid dosage forms, implants and medical devices with high precision and accuracy. This technology has the potential to overcome some of the

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sevgi Tektaş
e-posta / e-mail: stektas@ankara.edu.tr, Tel. / Phone: +0903122033166

Gönderilme / Submitted : 01.09.2023

Kabul / Accepted : 16.11.2023

Yayınlanma / Published : 20.01.2024

limitations of traditional pharmaceutical manufacturing processes and offers benefits such as improved dosage form design, increased patient compliance, and reduced manufacturing costs. Within the scope of this review, tablet production methods with 3D printing were examined.

Result and Discussion: *Among the different routes for administering dosage forms, the oral route is the most preferred route of administration regarding patient compliance. The production, processing and storage of tablets for oral administration is easier and more economical than other dosage forms. 3D printing enables the formulation and production of tablets with different geometric shapes and different active ingredient release profiles. Although this printing technology basically consists of the same printing stages, it is quite diversified within itself and is divided into seven different methods by the American Society for Testing and Materials. Among these various methods, the melt deposition modeling method, which is very successful in tablet production, has been the subject of many studies. However, tablets and caplets can be produced with all 3D printing methods. However, there is no established framework to demonstrate quality and safety for personalized medicines, and 3D technology may have risks such as counterfeit medicine, proliferation of illegal drugs and mislabeling. For 3D production, it is necessary to adopt good manufacturing practices (GMP), establish standard operating procedures, and conduct quality control (e.g. content uniformity, mass uniformity, dissolution testing in tablets) throughout the entire production line and subsequently on the finished product.*

Keywords: *3D printing, inkjet, photopolimerization, powder bed fusion, printing methods*

GİRİŞ

Son on yıla bakıldığında piyasada bulunan ilaçlarla tedavi yerine bireyselleştirilmiş ilaçlarla hasta odaklı tedavi büyük bir ilgi görmeye başlamıştır. Bu tedavi şeklinde, standart ilaç tedavisine kıyasla ilk olarak hastalığa karşı uygun etkin madde/ler belirlenmekte ve hastaya göre bireyselleştirilmiş bir ilaç hazırlanmaktadır. Böylece hazırlanan ilaçtan maksimum terapötik etki ve minimum yan etki sağlanarak hastanın tedavi süreci hızlandırılmış olmaktadır.

Bireysel ilaçların üretiminde son yıllarda gelişen ve çeşitlenen üç boyutlu (3B) baskılama teknolojisi sıklıkla kullanılmaktadır. Elde edilen birçok başarılı sonuç, ilaç üretim teknolojilerine “eklemeli üretim” ya da “üç boyutlu baskılama” kavramlarını kazandırmıştır. Bu yöntem, temel olarak bilgisayar ortamında hazırlanan sanal bir tasarımın baskı kafası ve püskürtme ucu kullanılarak katman katman yazdırılmasına dayanmaktadır. Bu teknoloji, hastaya uygun olarak seçilen dozun küçük serilerinin üretiminin hızla gerçekleştirilmesi veya hastanın anatomik ihtiyaçlarını karşılayan özel protezlerin üretimine kadar birçok alanda konvansiyonel ilaç üretiminin önüne geçerek hastaya tedavi sürecinde avantaj sağlamaktadır.

Üç Boyutlu Baskılama Teknolojisi ve Eczacılık

3B baskılama teknolojisi, bilgisayar ortamında hazırlanan 3B tasarımların uygun malzemeler ile art arda yazdırılıp biriktirilmesi esasına dayanmaktadır. Uluslararası Standartlar Teşkilatı (ISO) bu teknolojiyi baskı kafası, püskürtme ucu ve bir yazıcı teknolojisi kullanılarak materyalin katman katman biriktirilmesiyle 3B nesnelerin üretilmesi olarak tanımlamıştır. Ayrıca 3B baskılama teknolojisi, eklemeli üretim olarak da nitelendirilmektedir [1,2].

Eczacılıkta 3B baskılama teknolojisi, 3B baskılama yöntemlerinden faydalanılarak kişiselleştirilmiş çeşitli oral dozaj formlarının üretimi için çekici bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu teknoloji, optimum ilaç etkinliği ve azaltılmış yan etkiler gibi hedeflerin gerçekleştirilmesi hususunda genomik biliminin desteği ile kişiselleştirilmiş dozaj formlarının geliştirilmesi ve üretilmesi için bir zemin oluşturmaktadır [3]. Bu teknoloji ile birden fazla etkin madde içeren dozaj formları hazırlanabilmekte ve stabilite sorunu giderilebilmekte, hastaya spesifik etkin madde dozu dozaj formuna yüklenebilmekte, yaş grubuna bağlı olarak farklı formlarda baskılanabilmekte ve etkin madde salımı modifiye edilebilmektedir [4,5].

Üç Boyutlu Baskılama Teknolojisinin Keşfi ve Gelişimi

3B baskılama teknolojisi, 1970’lerin başında ortaya çıkmıştır. Pierre A. L. Ciraud direkt metal lazer sinterleme (DMLS) yöntemi olarak adlandırılan bir yöntem kullanarak toz halindeki maddelerin

belirli bir geometriye sahip nesnelerin üretilmesi için lazer ışını gibi yüksek enerjili bir ışın ile katılaştırılması ve bu işlemin tabakalar halinde gerçekleştirilmesi ile 3B bir nesnenin oluşturulabileceği fikrini ortaya atan ilk kişidir [6-8]. Takip eden yıllarda Ross Housholder tabakalar halinde 3B bir nesne oluşturmak üzerine bir patent almıştır. Daha sonra Carl Deckard, toz halindeki malzemenin lazer ışını ile katılaştırılması olarak da bilinen seçici lazer sinterleme (SLS) tekniğini geliştirmiştir.

Charles Hull tarafından 1984 yılında geliştirilen stereolitografi (SLA) yöntemi, 3B baskılama teknolojisi tarihinin en büyük icadı olmuştur. Geliştirilen bu yöntem sıvı reçinenin, ultraviyole (UV) ışık ile fotopolimerize edilerek katılaştırılmasına dayanmaktadır [1]. Aynı bilim insanı tarafından 1986 yılında 3B nesnelere üretmek için bilgisayar destekli çizim teknolojisi ve programlama geliştirilmiş ve SLA yöntemiyle entegre edilmiştir [9]. Scott Crump tarafından geliştirilen günümüzde en çok kullanılan yöntemlerden bir diğeri olan eriyik yığıma modelleme (FDM) yöntemi, nesnelerin termoplastik malzemeler kullanılarak üst üste biriktirilmesi ile üretimi temeline dayanmaktadır [1].

Bilim insanı Emanuel Sachs ve arkadaşlarının 1990'ların başında geliştirdiği bir yöntem olan bağlayıcı püskürtme, bir toz tabakası üzerine sıvı bir bağlayıcının püskürtülüp katılaştırılmasına dayanmaktadır. Bu buluşla birlikte üretim süresini azaltarak endüstriyel verimliliğin artırılması amaçlanmıştır. 2005 yılında 'RepRap' denilen kendi kendini kopyalayan hızlı prototipleme sağlayan 3B bir yazıcı tasarlanmıştır. Bu teknik malzemelerin katman katman dizilerek 3B nesnenin oluşturulması için plastik filamentin sarılması, eritilmesi ve akabinde füzyonu temeline dayanmaktadır [10,11].

Günümüzde yüksek işlem verimliliğine sahip 3B baskılama yöntemleri geliştirmek ve bu yöntemlerle üretilebilen nesnelerin çeşitliliğini arttırmak üzere çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

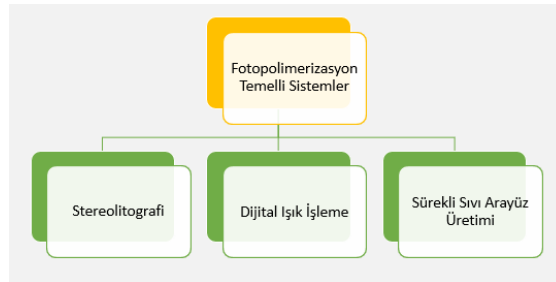
Üç Boyutlu Baskılama Yöntemleri ve Sınıflandırılması

3B baskılama geleneksel üretim yöntemlerinden farklı olarak, ilacın kişiselleştirilebilme ve talep üzerine üretimi gibi işlemleri mümkün kılmaktadır. Günümüzde birbirinden farklı çalışma prensiplerine sahip 3B yazıcılar mevcuttur. Yazıcılar, 3B yazdırma sürecinin ayrılmaz bir parçası olup istenen geometriye ve işlevsel özelliklere sahip nesnelere üretmek için temelde püskürtme, ısı uygulaması ve lazer enerjisi gibi harici enerjileri kullanmaktadır [9].

Bu derlemede 3B yazıcıların çalışma prensibini temel alarak bir sınıflandırma yapılmıştır: Fotopolimerizasyon, mürekkep püskürtme, toz yatağı füzyon, malzeme ekstrüzyon ve yönlendirilmiş enerji biriktirme (eczacılıkta kullanımı bulunmadığından bahsedilmeyecektir) olmak üzere beşe ayrılmıştır [9].

Fotopolimerizasyon Temelli Sistemler

Işığa duyarlı maddelerin (fotopolimer) lazer veya UV ışık kaynağına maruziyeti sonucunda polimerizasyon reaksiyonunun indüklenip fotopolimerin sertleşmesiyle birlikte 3B nesnenin üretimi temeline dayanmaktadır. Bu tekniğin en büyük avantajı mevcut yazıcılar arasında en hızlı ve en yüksek çözünürlüklü 3B baskılamayı yapabmesidir. Buna karşın en büyük dezavantajı dozaj formu üretimi için kullanılacak fotopolimerlerin sınırlı olmasıdır. Fotopolimerize edilebilir maddelere örnek olarak hidrojeller, metakrilat bazlı polimerler, tiyol-en ve tiyol-in sistemleri verilebilmektedir [10,12,13]. Bu tekniği kullanan teknolojilere örnek olarak SLA, dijital ışık işleme (DLP) ve sürekli sıvı arayüz üretimi (CLIP) verilebilmektedir (Şekil 1) [12,14-16].



Şekil 1. Fotopolimerizasyon temelli sistemlerin sınıflandırılması

Stereolitografi (SLA)

Bu yöntemde sıvı reçinenin katılaştırılması bilgisayar kontrollü lazer ışını ile gerçekleştirilerek hızlı bir şekilde 3B model oluşturulmaktadır. İlk katman iki boyutlu (2B) olacak şekilde zemine basılmakta, ilk katmanın üzerine sırasıyla inşa edilecek sonraki katmanlar için de aynı işlem tekrarlanarak 3B nesne üretilmektedir (Şekil 2). Temel enerji kaynağı olarak UV ışık kullanılmaktadır [10,17,18]. Bu kapsamda yapılan çalışmalara bakıldığında bu teknikle 3B baskılamanın oldukça yaygın olduğu görülmüştür.

Wang ve ark. [19] bir çalışmada, modifiye salım özelliklerine sahip tabletlerin üretimi için stereolitografi yönteminin uygunluğunu değerlendirmiştir. Etkin madde olarak 4-aminosalisilik asit (4-ASA) ve parasetamol; monomer olarak polietilen glikol diakrilat (PEGDA); foto başlatıcı olarak difenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfin oksit ve çözücü olarak polietilen glikol 300 (PEG300) kullanılmıştır. Suni gastrointestinal sistem ortamlarında palet yöntemi ile *in vitro* salım deneyi gerçekleştirilmiş, salım profilleri incelendiğinde etkin madde salımının ortam pH'sından etkilenmediği; belirleyici unsurun PEGDA/PEG300 oranının olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta uygun bir polimer konsantrasyonu ile kontrollü salım profilinin elde edilebileceği görülmüştür.

Xu ve ark. [20] tarafından yürütülen bir çalışmada, irbesartan, atenolol, hidroklorotiyazid ve amlodipin olmak üzere dört farklı antihipertansif etkin madde içeren çoklu tabletler iki farklı katman sıralaması ile (Tip 1 ve Tip 2) SLA yöntemi kullanılarak üretilmiştir (Şekil 7). Tip 1'de dozu daha yüksek olan etkin maddeler dış tabakalara, tip 2'de ise iç tabakalara baskılanmıştır. *In vitro* karakterizasyon çalışmaları neticesinde fotopolimer olarak kullanılan PEGDA (M.A. 575 g/mol) ile amlodipin arasında geçimsizlik olduğu tespit edilmiş dolayısıyla amlodipin etkin bir şekilde yüklenememiştir. *In vitro* salım çalışmaları gastrointestinal sistemin tamamen simüle edildiği ortamlarda palet yöntemi ile yapılmıştır. Atenolol salımının yüzey alanı/hacim oranının daha yüksek olduğu tip 1'de daha yüksek olduğu; hidroklorotiyazid ve irbesartanın ise yüzey alanı/hacim oranından önemli derecede etkilenmediği görülmüştür. Her iki tasarımda da sadece atenololün %100'ü salım ortamına geçmiş, hidroklorotiyazid ve irbesartan için ise bu oran sırasıyla %48 ve %17 olmuştur. Bu durum bu iki etkin maddenin suda düşük çözünürlüğüne bağlanmıştır.

Dijital Işık İşleme (DLP)

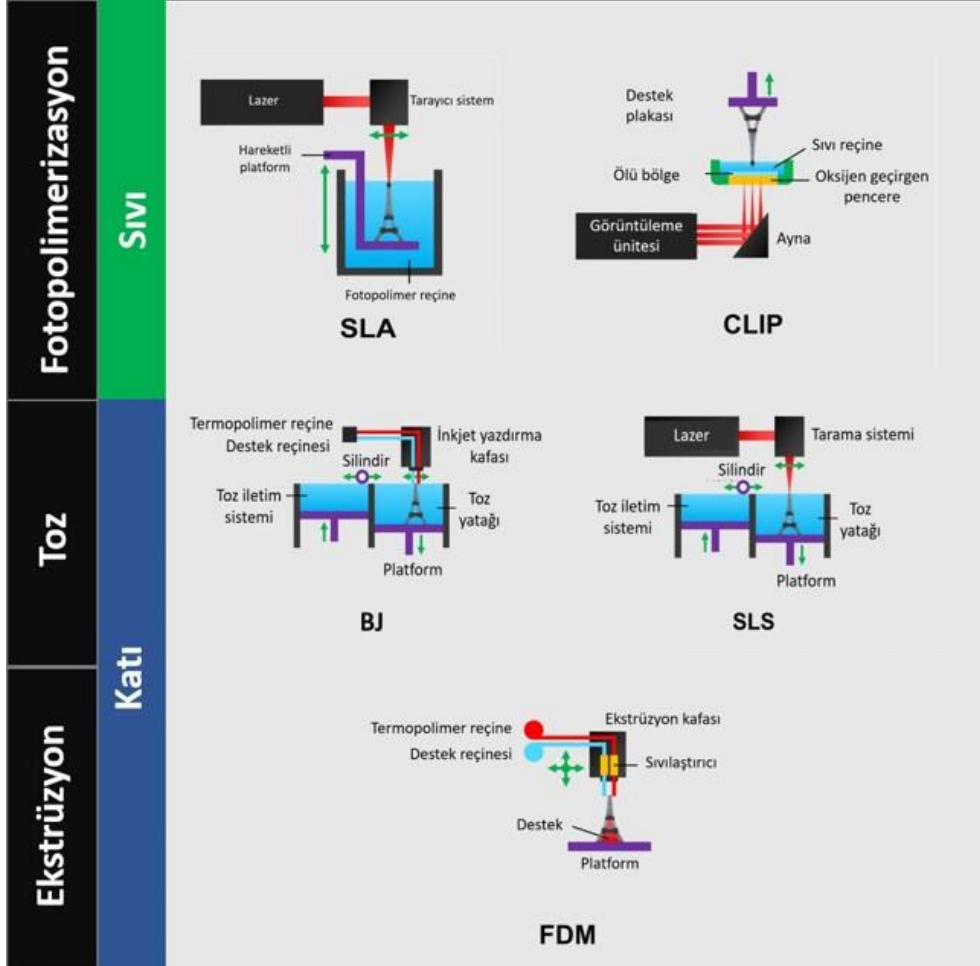
Bu yöntem esasen SLA yöntemine benzer şekilde çalışmaktadır. Ancak buradaki fark, UV ışığını fotoreaktif maddelerin yüzeylerine yansıtan ve odaklayan bir dijital mikro ayna cihazının (DMD) kullanılmasıdır. Baskılama sırasında inşa platformu reçine havuzuna batırılmakta ve reçinenin polimerizasyonu kabın altından gerçekleştirilmektedir. Böylece polimerize edilen katmanın havayla teması kesilmekte, oksijenden kaynaklanacak bir inhibisyon azaltılmaktadır. Mükemmel çözünürlüğe sahip bir teknik olup tek seferde tüm 2B kesiti sertleştirilebilmesi sayesinde stereolitografiden daha hızlı bir üretim imkân sunmaktadır. Ayrıca diğer fotopolimerizasyon yöntemlerine göre çok daha az miktarda atık üretmektedir [10,21-23].

Kadry ve ark. [21] bir çalışmada tablet üretiminde DLP tekniği ile çalışan 3B yazıcıların kullanılabilirliğini değerlendirmiştir. Fotoreaktif polimerler olarak PEGDA ve poli(etilen glikol) dimetakrilat (PEGDMA), etkin madde olarak ise teofilin kullanılmıştır. Baskı parametreleri (UV ışık yoğunluğu, ışığa maruziyet süresi, polimer konsantrasyonu ve tabaka kalınlığı) optimize edildikten sonra, delikli ve deliksiz olmak üzere çeşitli modellerde tabletler basılmıştır. Teofilin yükleme etkinliği, tablet ağırlığından bağımsız olarak %1 bulunmuştur. Etkin madde içeriği ve kütle tektürlülüğü incelendiğinde varyasyonun Amerikan Farmakopesi'nde yer alan sınırlar içinde olduğu görülmüştür. Salım profilleri değerlendirildiğinde, tablet üzerindeki delik sayısındaki artışla birlikte salınan etkin madde miktarının da arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, DLP'nin istenilen şekle ve istenilen salım profillerine sahip tabletler üretmede uygun bir yöntem olarak kullanılabilirliği kanıtlanmıştır.

Sürekli Sıvı Arayüz Üretimi (CLIP)

Bu teknik, UV ışık kullanılarak dijital ışık projektörü ile gerçekleştirilmektedir. Fotoreaktif reçine havuzu, destek platformu, oksijen geçirgen pencere ve görüntüleme ünitesi temel bileşenleri oluşturmaktadır. Görüntüleme ünitesinden baskılanacak nesneye ait desen reçineye yansıtılmakta ve

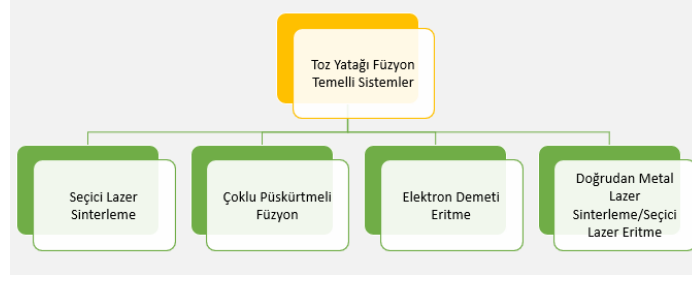
ışığın yansıdığı bölgedeki sıvı reçine hemen katılaşmaktadır. Oksijen geçirgen pencere reçine havuzunun üstünde ölü bir bölge oluşturmakta ve bu bölgedeki reçinenin katılaşması engellenmektedir. Böylece destek platformunun yukarı-aşağı hareketiyle birlikte katılan parça sıvı reçine havuzundan çekilmektedir. Baskılamanın katman katman yapılmaması sebebiyle diğer yöntemlere göre daha hızlıdır ve baskı kalitesi daha iyidir. Bu teknik genel olarak tablet üretimi yerine mikro iğnelere etkin madde/ler yüklemek için kullanılmaktadır (Şekil 2) [10,14,24].



Şekil 2. 3B baskılama yöntemlerinin şematik gösterimi (SLA: stereolitografi; CLIP: sürekli sıvı arayüz üretimi; BJ: bağlayıcı püskürtme; SLS: seçici lazer sinterleme; FDM: eriyik yığma modelleme) [14]

Toz Yatağı Füzyon Temelli Sistemler

Bu yöntemde toz halindeki maddelere sinterleme (kısmi yüzey eritme ve katılma) veya yüksek erime noktasına sahip partiküllerin düşük erime noktasına sahip bağlayıcılar ile bağlanması şeklinde bir işlem uygulanmaktadır. Sinterlemede toz madde kısmen eritilmekte, ısı ile aktive edilen kimyasal reaksiyonlar neticesinde katılma sağlanmaktadır. Her iki yaklaşımda da ısı uygulanması gerektiğinden bu amaç için genellikle lazer kullanılmaktadır [10,13]. SLS, çoklu püskürtmeli füzyon (MJF), doğrudan metal lazer sinterleme/seçici lazer eritme (DMLS/SLM) ve elektron demeti eritme (EBM) teknikleri bu temele dayanan sistemlerdir (Şekil 3) [9]. Günümüzde eczacılık alanında SLS ve EBM yöntemi kullanılabilmektedir.



Şekil 3. Toz yatağı füzyon temelli sistemlerin sınıflandırılması

Seçici Lazer Sinterleme (SLS)

Bu teknikte, toz halindeki parçacıklar (termoplastik polimerler) lazer kullanılarak birleştirilmektedir. Baskı işlemi sırasında toz yatağına lazerle belirli bir desen çizilmekte erime ve akabinde katılaşmayla birlikte katmanlar oluşarak nihai 3B yapı üretilmektedir (Şekil 2). SLS, eczacılık alanında yakın zamanda kullanılmaya başlanan, yüksek çözünürlüklü ve tek işlem basamaklı bir baskı teknolojisidir. Bu yöntemin özellikle ağızda dağılan tabletlerin üretimi için uygun bir yöntem olduğu görülmüştür [10,25,26].

Fina ve ark. [27] yaptığı bir çalışmada, SLS yönteminin ilaç üretimi için uygunluğu değerlendirilmiştir. İki termoplastik polimer, Kollicoat IR (%75 polivinil alkol ve %25 polietilen glikol kopolimeri) ve Eudragit L100-55 (%50 metakrilik asit ve %50 etil akrilat kopolimeri), sırasıyla hızlı ve modifiye salım yapan tabletler üretmek için seçilmiştir. Her polimer için %5, %20 ve %35 olmak üzere üç farklı etkin madde (parasetamol) oranına sahip formülasyonlar tasarlanmıştır. Toplamda altı 3B baskılı tablet baskılanmıştır. Karakterizasyon çalışmaları sonucunda bir geçimsizlik tespit edilmemiştir. Salım profilleri incelendiğinde Kollicoat içeren formülasyonlarda parasetamol salımı pH'dan bağımsız gerçekleşmiş ve formülasyondaki etkin madde oranına göre salım hızı değişmiştir. Eudragit içeren formülasyonlarda ise etkin madde miktarından bağımsız olarak pH'ya bağlı, 12 saat süresince modifiye salım profili göstermiştir

Fina ve ark. [28] yaptığı bir çalışmada, değiştirilebilir salım özelliklerine sahip silindirik ve jiroid kafes modelinde iki katmanlı yapıya sahip parasetamol içeren tabletler, polimer olarak polietilen oksit (PEO, M.A. 1 000 000), Eudragit (L100-55 ve RL) ve etil selüloz (viskozite 5.6–8 mPa·s) kullanılarak üretilmiştir. Jiroid kafes yapısının, silindirik tabletlerle karşılaştırıldığında, herbir polimer için etkin madde salımını artırdığı tespit edilmiştir. Silindirik yapıda baskılanan formülasyonların salım profiline bakıldığında, PEO içeren formülasyonda etkin maddenin %60'ı ilk 2 saatte, kalan %40'ı ise takip eden 4-5 saatte salınmıştır. Polimerin enterik özelliğinden dolayı Eudragit L içeren formülasyondan ilk bir saatte sadece %17 parasetamol ortama salınmış, pH 5.5'te etkin madde salımının daha hızlı gerçekleştiği; salımın 12 saatte tamamlandığı tespit edilmiştir. Etil selülozun kullanıldığı formülasyonda polimerin hidrofobik olması ile bağlantılı olarak ilk 8 saatte sadece %7; 24 saatte %20 parasetamol salımı gerçekleşmiştir. Eudragit L ve etil selüloz içeren formülasyonlar karşılaştırıldığında Eudragit L kullanılarak baskılanan tabletlerin porozitesinin daha fazla olduğu görülmüş, bağlantılı olarak da temas yüzeyinin daha fazla olması neticesinde etil selüloza göre 4 kat fazla parasetamol salımının olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak genişleyen temas yüzeyi ve tablet gözenekliliğindeki belirgin artışın daha fazla etkin madde molekülünün difüzyonunu mümkün kıldığı tespit edilmiştir. Son olarak PEO polimeri ile jiroid kafes ve silindirik tasarımların bir kombinasyonu şeklinde yeni bir iki katmanlı konfigürasyon oluşturulmuştur. Bu formülasyondan etkin madde salım profili, klasik silindirik tablet ile jiroid kafes yapısından salım profilleri arasında gerçekleşmiştir. Sonuçta formülasyon bileşimini değiştirmek zorunda kalmadan tablet geometrisini değiştirerek etkin madde salımının modifiye etmenin mümkün olduğu bildirilmiştir.

Elektron Demeti Eritme (EBM)

Bu teknikte baskılama için gereken enerji, lazer ışınından ziyade elektron ışınından sağlanmaktadır. Elektron ışınının yüksek yoğunluğu, toz halindeki materyalleri 1000°C'ye ulaşan

sıcaklıklarda tamamen erimiş hale getirmektedir. Elektron kaynağı olarak tungstenden yapılmış bir filaman kullanılmakta ve bir elektromanyetik bobin kullanılarak dar bir ışın demeti haline getirilmektedir. Elektronlardaki enerji, ısıyı toz yatağına aktarırken toz yatağının negatif yükü artmakta, bu yükü dağıtmak için ise işlem sırasında helyum gazı salınmaktadır. Bu teknik sadece metalleri işlemek için kullanılabilir. Özellikle protez yapımında ön plana çıkmaktadır. Fakat son yıllarda özellikle etkin madde içeren kemik iskelelerinin üretimi içinde araştırılmaktadır [29].

Malzeme Ekstrüzyon Temelli Sistemler

Küresel olarak ekstrüzyon, en yaygın kullanılan 3B baskı teknolojisidir ve yönteme olan ilgi, farmasötik üretimde de artmaktadır. Ekstrüzyon işleminde, malzeme robotik olarak çalıştırılan nozüllerden ekstrüde edilmektedir. Bir toz yatağı gerektiren bağlayıcı biriktirmenin aksine, ekstrüzyon yönteminde herhangi bir alt tabakaya baskı yapılabilmektedir. Bununla birlikte, bir toz yatağının olmaması nedeniyle, ekstrüde edilmiş nesnelere desteklemek için genellikle "iskele" gibi fazladan bir destek malzemesi gerekmektedir. Termoplastik polimerler, pastalar, koloidal süspansiyonlar, silikonlar ve diğer yarı katılar dahil olmak üzere çok çeşitli malzemeler 3B baskı için ekstrüde edilebilmektedirler [13]. Bu teknoloji eriyik yığıma modelleme (FDM) ve yarı katı ekstrüzyon (SSE) teknolojisi ile çalışan yazıcıları kapsamaktadır.

Yarı katı Ekstrüzyon (SSE)

Bu teknikte, yarı katı ürünü katmanlar halinde yazdırmak için bir enjektör kullanılmaktadır. Yarı katı haldeki yapı, çözücü ve polimerin bir kombinasyonu olup jel veya pasta şeklinde bulunabilmekte; ekstrüzyon 3-5 bar basınç altında gerçekleşmektedir. Bu yöntemde dikkat edilmesi gereken nokta, kuruma sırasında deformasyon veya çökme meydana gelebileceği için sistemin çökmemesi adına üst katmanların inşa edildiği alt katmanların yeterli sertliğe/dayanıklılığa sahip olup olmadığının kontrol edilmesidir [10,30].

Khaled ve ark. [31] yaptığı bir çalışmada, etkin madde olarak guaifenesin kullanılarak iki katmanlı 3B baskılanmış tabletleri SSE yöntemi ile üretilmiştir. Tablet katmanları hızlı salımın akabinde sürekli salım yapacak şekilde tasarlanmıştır. Sürekli salımı sağlayan tabaka için hidroksipropil metilselüloz (HPMC 2208) (Methocel TM K100M Premium) ve poli (akrilik asit) (PAA) (Carbopol® 974P NF) kullanılmıştır. Hızlı salım yapan diğer tabaka için bağlayıcı olarak Hypromellose® (HPMC 2910), dağıtıcı olarak mikrokristal selüloz (MCC) (Pharmacel® 102) ve sodyum nişasta glikolat (SSG) (Primojel®) kullanılmıştır. Üretilen tabletlerin ağırlık sapması, friabilite, sertlik ve kalınlık gibi fiziksel ve mekanik özellikleri değerlendirildiğinde farmakope standartlarına uygun olduğu görülmüştür. Salım çalışmaları sepet yöntemi ile yapılmış; tabletler 2 saatlik bir süre boyunca suni mide ortamına konulmuş ve ardından suni bağırsak sıvısı olarak pH 6.8 ve 0.2 M trisodyum fosfat dodekahidrat tamponuna bırakılmıştır. Salım profilleri değerlendirildiğinde ilk 30 dakika içinde hızlı salım yapan tabakadaki etkin madde ortama tamamen geçerken, 12 saatlik bir süre boyunca sürekli salım tabakasından etkin madde çıkışının sürdüğü görülmüştür. 3B baskılanmış tabletlerin salım profilleri piyasada yer alan ticari guaifenesin tabletlerinin salım profili ile karşılaştırıldığında salım özelliklerinin benzer olduğu görülmüştür.

Eriyik Yığıma Modelleme (FDM)

Stratasys şirketinin kurucu ortağı Scott Crump tarafından 1989 yılında toz yataklı 3B baskılamanın sınırlamalarına bir alternatif olarak geliştirdiği bir yöntemdir. Bir dişli sistemi ile filament ısıtılmış nozula doğru gönderilmektedir. X ve Y olmak üzere iki ekseninde hareket edebilen nozulda filamentler ısıtılarak eritilmektedir. Termoplastik malzeme ekstrüzyon nozulundan sıkıştırılarak itilerek katmanlar oluşturulmakta, inşa platformu Z ekseninde hareket ettirilerek 3B yapı baskılanmaktadır (Şekil 2). FDM yönteminde ekstrüzyon nozulunun hareketini sağlamak için temel olarak kademeli motorlar kullanılmaktadır [32-35].

Bu yöntemde filament olarak erimiş metaller, mumlar ve termoplastik polimerler (poli(laktik asit), poli(vinil alkol) ve poli(etilen vinil asetat)) kullanılabilir. FDM'nin avantajları arasında daha düşük maliyette, birden çok polimeri tek bir yapıda basabilme ve iyi bir mekanik dayanıma sahip içi boş ve gözenekli yapılar oluşturma kapasitesine sahip olması sayılabilmektedir. Bu özellikler,

FDM'nin kişiselleştirilmiş tablet üretiminde uygun bir yöntem olarak öne çıkarmaktadır. İşlemin dezavantajları arasında, uygun reolojik özelliklere sahip termoplastik polimer miktarının sınırlı olması ve uygulanan yüksek sıcaklık sebebiyle etkin maddelerin bozulma olasılığı sayılabilmektedir [10,32]. Bu dezavantajlara rağmen FDM açık ara en çok kullanılan yöntemdir [13].

Goyanes ve ark. [36] bir çalışmada, FDM yöntemi ile parasetamol ve kafein içeren 3B baskılanmış tabletler üretmiştir. Baskı işlemi için kullanılan filamentler, her etkin maddenin ayrı ayrı PVA ile karıştırılması ve sıcak eriyik ekstrüzyon yönteminin uygulanmasıyla üretilmiştir. Dört filamentin etkin madde konsantrasyonu parasetamol için %4.3 ve %8.2; kafein için %4.7 ve %9.5 olmuştur. Farklı salım profilleri elde etmek için iki farklı tasarıma sahip tabletler 3B olarak baskılanmıştır. Birinci tasarım, 1 mm'lik kafein ve parasetamol birbirini takip eden ayrı tabakalar halinde çok katlı bir kaplet şeklinde üretilirken, ikinci tasarım DuoCaplet (9.0 mm uzunluk x 3.34 mm çap) olarak adlandırılan tabletin iç kısmı kafein veya parasetamol etkin maddesini içeren bir çekirdek ve diğer etkin maddenin bulunduğu bir dış katman şeklinde üretilmiştir. Açlık durumunda gastrointestinal sistemin koşullarını simüle etmek için ilk 1 sa. 0.1 M HCl, 35 dk. modifiye edilmiş Hanks tuz çözeltisi (pH 5.6'dan pH 7.0), ve takiben modifiye edilmiş Krebs tamponu (3 sa. pH 7.0 – 7.4 ve sonra pH 6.5) içinde USP-II çözünme testi cihazı ile kapletlerden etkin maddelerin salım çalışmaları yapılmıştır. Ortam pH'sı çözünme artamlarından CO₂ ve He gazları geçirilerek ayarlanmıştır. Sonuçlar, katlı kapletlerden her iki etkin maddenin aynı anda salındığını gösterirken, çekirdek-dış tabaka kapletler yani DuoCapletler modelinde ilk olarak dış tabakaya dahil edilen etkin madde ve daha sonra iç tabakadaki etkin maddenin salımı başlamıştır. Ancak dış tabaka tam olarak çözündükten sonra iç tabakadaki etkin madde salımı gerçekleşmiştir. Dış tabakadaki etkin maddenin en az %50'si *in vitro* salımın gastrik fazında salınmıştır (kafein için ise bu oran %80'den yüksek olmuştur). İç çekirdekteki etkin madde, *in vitro* salım testinin ince bağırsak fazı boyunca 50-135 dakikalık bir gecikme süresinden sonra salınmıştır. Ekstrüde edilen filamentlerin artan etkin madde konsantrasyonu ile salım hızının arttığını, çok katmanlı ürünlerde hem parasetamol hem de kafeinin salımının eşzamanlı ve etkin maddelerin çözünürlüğünden bağımsız olduğunu belirlemişlerdir. DuoCaplet tasarımıyla, etkin maddenin salım yeri seçilerek hızlı veya gecikmeli salımın mümkün olduğu sonucuna ulaşılmış; iç bölmeden salım için gecikme süresinin dış katmanın özelliklerine bağlı olduğu gösterilmiştir.

Okwusa ve ark. [37] bir çalışmada, metakrilat polimerleri (Eudragit EPO, RL, L100-55 ve S100), hidroksipropil selüloz (HPC) ve polivinil pirolidon (PVP) bazlı teofilin içeren filamentlerin 6 ay boyunca stabilitesini araştırmıştır. HME ile üretilen filamentler, vakumlama ile/vakumlama olmadan 5°C veya 30°C / %65 bağıl nemde saklanmıştır. Daha sonra 1, 3 ve 6. aylarda filamentlerin boyutları, görünümü, termal özellikleri ve baskılanabilirliği değerlendirilmiştir. Stabilite çalışmaları sonucunda metakrilat polimerleri ile hazırlanan filamentlerin fiziksel olarak daha stabil olduğu ve FDM yöntemi ile baskılamaya daha uygun olduğu görülmüştür. HPC ve PVP bazlı filamentlerin ise higroskopik yapıları dolayısıyla camsı geçiş sıcaklıklarında bir azalma görülmüş, bu da filamentlerin esnekliğinin artmasına yol açmıştır. Neticesinde FDM ile baskılanabilirlikleri mümkün olmamıştır. Saklama sırasında teofilin miktarı ve kristal yapısı önemli ölçüde değişmemiş, fakat salım profilinde fark gözlenmiştir. Filamentlerin uzun vadeli stabilitesi, özellikle klinik uygulamalardan önce hazır filamentler ile 3B baskılama yapılabilmesi noktasında büyük önem arz etmektedir. Dolayısıyla bu ve benzeri çalışmalar büyük önem arz etmektedir.

Mürekkep Püskürtme Temelli Sistemler

Mürekkep püskürtme temelli sistemlerde bir başlıktan püskürtülen mürekkep (bağlayıcı veya malzeme) damla damla bir zeminde biriktirilip katılaştırılarak 3B nesne elde edilmektedir. Yaygın olarak kullanılan malzemeler arasında eriyik polimerler ve mumlar, UV ile kürlenebilen reçineler, çözeltiler, süspansiyonlar ve çok bileşenli sıvılar bulunmaktadır. Tüm formülasyonların püskürtmeye ve hızlı katılaşmaya uygun şekilde formüle edilmesi gerekmektedir. Ürün geometrisinin büyük ölçüde damlacık yoluna, damlacık etkisine ve yüzeyin ıslanmasına bağlı olduğu bilinmektedir. Uygulanması zor bir yöntem olup yüksek çözünürlüğü nedeniyle diğerlerinden daha avantajlı konumda olduğu bilinmektedir. Bu sistemde püskürtülen damlacıkların çapı yaklaşık 100 µm olup, yüzeyin ıslanması, çözücü buharlaşması veya büzüşme gibi sebeplerden dolayı katman kalınlığı damlacık çapından daha ince olmaktadır. Bu durumun keşfinin ardından mikropartiküller bu yöntem kullanılarak başarılı bir

şekilde baskılanabilmiştir [10,13]

Tercihe Bağlı Damlatma (Drop on Demand-DoD)

Bu yöntemde, bir kartuşa basılacak malzeme doldurulmakta, daha sonra mikroakışkan bir haznedeki çıkış deliğine doğru itilmektedir. Mürekkep damlasının özellikleri, mürekkebi delikten geçirmek için kullanılan sisteme ve çıkış deliğinin özelliklerine bağlı olduğundan baskı kafası tipi termal ve piezoelektrik olarak ikiye ayrılmaktadır. Termal inkjet teknolojisinde, mürekkepte bir kabarcık oluşturularak mürekkebi delikten geçmeye zorlayan bir ısıtma elemanı kullanılmaktadır. Piezoelektrik inkjet ise sıvı malzeme bir piezoelektrik kristal kullanılarak küçük bir delikten geçirilmekte ve küçük damlacıklara bölünmesi sağlanmaktadır. Sıvı malzeme ile bağlantılı olan piezoelektrik kristale bir voltaj uygulanmakta ve bu durum baskılanacak sıvı materyalde volümetrik bir değişim yaratmaktadır. Baskılamada kullanılacak sıvı ve nozül arasında oluşan basınç farkı ile damlacıklar oluşmaktadır. Bu yöntem, diğer yöntemlere göre işleme bağlamında uygun maliyetlidir; hızlıdır, düşük atık üretimi ile geniş alanlarda minimum kontaminasyon sağlamaktadır [10,38-40].

Teofilin ve metoprolol tartrat için değişebilen bir doz kontrol platformu oluşturmak üzere DoD yönteminin bir alt kategorisi olan toz üzerine damla (DoP) teknolojisine dayalı bir masaüstü 3B yazıcı kullanılabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada, etkin madde yükleme modellerinin doz düzenlemesinin doğruluğu üzerindeki etkisi de değerlendirilmiştir. Baskılanmış tabletlerin tümü iyi mekanik özellikler ve tatmin edici yapısal bütünlük sergilemiştir. Hedef etkin madde dozlarına sahip tabletlerde doğruluk, %0.5-3.2 aralığında küçük bir varyasyon katsayısı ile %91.2-108 aralığında olmuştur. Geleneksel bölünmüş doz yöntemleriyle karşılaştırıldığında, DoP 3B baskı teknolojisi, doz düzenlemesinde daha yüksek doğruluk sergilemiş, ancak in vitro etkin madde salım davranışı üzerinde daha az etki göstermiştir. Bu çalışmadaki sonuçlar, pediatrik hastalara yönelik kişiselleştirilmiş ilaçların üretimi için dinamik bir doz kontrol platformu oluşturmak açısından umut verici bir yöntem olarak DoP teknolojisinin uygulanabilirliğini açıkça göstermiştir [41].

Malzeme Püskürtme

Bu teknikte sıvı malzeme damlacıklar halinde bir yüzeyde biriktirilmekte ve UV ile katılaştırılarak 3B nesnelere oluşturulmaktadır. Bu teknik ile nesne üretim aşamaları şu şekildedir; fotopolimer malzemeler hava içermeyen bir tanktan nozüle iletilmekte ve orada ısıtıldıktan sonra platform üzerinde çok ince bir tabaka oluşturacak şekilde damlacıklar halinde biriktirilmektedir. Son olarak, katılma için platform üzerindeki erimiş malzeme üzerine UV ışını tutulmakta ve ilk katman üretimi gerçekleşmektedir. Bu fotopolimerizasyon işleminde, sıvı haldeki monomerlerin/oligomerlerin katılması için belirli dalga boyuna sahip bir ışık kaynağı kullanılmaktadır. Pratikte 190-400 nm arasında bir dalga boyuna sahip bir ışık kaynağı tercih edilmektedir. Bir katman baskılandıktan sonra platform belirli bir katman kalınlığı seviyesine inmekte ve yeni sıvı malzeme bir önceki katman üzerine püskürtülmektedir. Birbirini takip eden her katman katılınca nesne üretilmektedir. Mürekkep püskürtmede sıvı veya erimiş malzeme kullanıldığından, özellikle çıkıntı bölgelerinde jel benzeri bir destek yapısına ihtiyaç duyulmakta ve bu destek yapılarının farklı yöntemler kullanılarak parçadan sonradan çıkarılması gerekmektedir [42].

Clark ve ark. [43] yaptığı bir çalışmada, çözünürlüğü düşük bir etkin madde olan karvedilolun, mürekkep püskürtme yöntemi kullanılarak 3B baskılama ile farklı geometrilere sahip tabletleri üretilmiştir. Formülasyonlar ağırlıkça %10 karvedilol, Irgacure 2959 ve fotokürlenilebilir N-vinil-2-pirolidon (NVP) ve PEGDA'dan oluşmuş; çeşitli geometrilere (halka, ağ, silindir, ince film) tabletler üretilmiş ve yüzey alanı/hacim oranları tespit edilmiştir. Karvedilol salımının, tüm geometriler için 10 saat içinde %80 oranında gerçekleştiği tespit edilmiştir. Karvedilolün salım hızı tablet geometrisine göre kıyaslandığında en hızlı salımın ince filmlerde, ardından halka ve ağ geometrilerinde ve en yavaş salımın silindirik formlarda olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek hızlı salım, artan yüzey alanı/hacim oranıyla ilişkilendirilmiştir. Sonuçlara göre çeşitli salım profillerine sahip yüksek miktarda etkin madde içeren tabletlerin, tablet geometrisi değiştirilerek mürekkep püskürtme yöntemi ile üretilebileceğini gösteren ilk çalışma olmuştur.

Bağlayıcı Püskürtme (BJ)

Bağlayıcı püskürtme (BJ) tekniğinde bir toz yatağı üzerine sıvı haldeki bağlayıcı çözeltisi bir nozuldan damlacıklar şeklinde püskürtülmekte ve toz partiküllerinin bağlanmasıyla birlikte 3B nesnelere elde edilmektedir. Bir rezervuarda yer alan toz, bir silindir ile bağlanan toz tabakasının üzerine örtülmekte ve nozuldan tekrar bağlayıcı püskürtülerek istenen tasarıma uygun şekilde toz partikülleri bağlanmaktadır (Şekil 2). Bu işlem 3B nesne elde edilene değin tekrarlanmaktadır. Bu teknik hem hızlı salım hem de kontrollü salım yapan dozaj formlarının tasarımı için başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir. En büyük dezavantajları ise büyük, pahalı, temininin zor ve sadece büyük ölçekli üretime uygun olmasıdır. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylı bir ilaç olan Spritam® bu yöntemle dayanan ZipDose teknolojisi kullanılarak üretilmiştir [44].

SONUÇ VE TARTIŞMA

3B baskılama veya eklemeli üretim teknolojisi eczacılıkta ve tıpta geçtiğimiz yıllarda kişiselleştirilmiş tedavi hedeflerinin gerçekleştirilmesi için ilaç üretiminde kullanılmaya başlanmıştır. 3B baskılama ile ilaçların bilgisayar ortamında sanal bir tasarımı yapıp baskı kafası ve püskürtme ucuna sahip uygun bir yazıcı ile katmanlar oluşturularak baskılanması sağlanmaktadır. Keşfinden bu yana birçok yöntem geliştirilmiş olup özellikle FDM, BJ ve SLA yöntemleri ilaç formülasyonlarının araştırma ve geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemler olmuştur. Bu umut verici teknoloji, geleneksel teknolojik süreçlerle elde edilmesi zor olan formülasyonlar için büyük bir esneklik sunmaktadır. Çünkü konvansiyonel ilaç üretimine kıyasla tamamen yenilikçi bir şekilde, etkin madde/yardımcı madde oranının yüksek hassasiyetle ayarlanarak farklı şekillerde dozaj formlarının hazırlanmasına olanak tanımaktadır. Ancak henüz kişiselleştirilmiş ilaçlar için kalite ve emniyeti gösterecek belirlenmiş bir çerçeve bulunmamaktadır ve de bu teknolojinin sahte ilaç, yasal olmayan ilaçların yaygınlaşması ve yanlış etiketleme gibi riskleri de olabilecektir. 3B üretim için iyi imalat uygulamalarının (GMP) benimsenmesi, standart işlem prosedürlerinin oluşturulması, tüm üretim hattında ve sonrasında bitmiş üründe kalite kontrolün (örneğin tabletlerde içerik tektürlülüğü, kütle tektürlülüğü, çözünme testi) yürütülmesi gereklidir. Aynı seri içinde ve seriler arasında tekrarlanabilirlik değerlendirilmelidir. Ayrıca bu teknolojiye kullanılacak yardımcı maddelerin seçimi de kritik olacaktır. Bununla birlikte Ağustos 2015'te 3B baskılanmış tablet formülasyonu olan Spritam® isimli ilacın FDA tarafından onaylanması 3B baskılamanın ticari olarak uygulanabilirliğinin kanıtı olmuştur. Diğer bir yön olarak etkin madde salım sistemlerinin ve tıbbi cihazların 3B baskılanmasının, özelleştirilmiş/yenilikçi ürün üretmek için cazip bir araç olarak hizmet vereceğini de unutmamak gerekmektedir. Artan ilaç geliştirme çalışmaları, bu teknolojinin inkâr edilemez faydalarını kanıtlamaktadır, ancak tam başarı, endüstriyel ölçekte ayrıntılı yeni dozaj formlarına öncülük ettikten sonra elde edilecektir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: S.T., N.Y.; Tasarım: S.T., Ş.G., N.Y.; Denetim: S.T., N.Y.; Kaynaklar: S.T., Ş.G., N.Y.; Malzemeler: S.T., Ş.G., N.Y.; Veri Toplama ve/veya İşleme: S.T., Ş.G.; Analiz ve/veya Yorumlama: S.T., N.Y.; Literatür Taraması: S.T., Ş.G.; Makalenin Yazılması: S.T., Ş.G., N.Y.; Kritik İnceleme: S.T., N.Y.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Jamróz, W., Szafraniec, J., Kurek, M., Jachowicz, R. (2018). 3D printing in pharmaceutical and medical applications-recent achievements and challenges. *Pharmaceutical Research*, 35, 1-22. [CrossRef]
2. Prasad, L.K., Smyth, H. (2016). 3D Printing technologies for drug delivery: A review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42(7), 1019-1031. [CrossRef]

3. Acosta-Vélez, G.F., Zhu, T.Z., Linsley, C.S., Wu, B.M. (2018). Photocurable poly (ethylene glycol) as a bioink for the inkjet 3D pharming of hydrophobic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 546(1-2), 145-153. [\[CrossRef\]](#)
4. Acosta-Vélez, G.F., Wu, B.M. (2016). 3D pharming: Direct printing of personalized pharmaceutical tablets. *Polymer Science*, 2(1), 11. [\[CrossRef\]](#)
5. Elkasabgy, N.A., Mahmoud, A.A., Maged, A. (2020). 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 588, 119732. [\[CrossRef\]](#)
6. Haghdaei, N., Laleh, M., Moyle, M., Primig, S. (2021). Additive manufacturing of steels: A review of achievements and challenges. *Journal of Materials Science*, 56, 64-107. [\[CrossRef\]](#)
7. Sadawarte, S.R., Shambharkar, D.A., Bandopant, P. (2022). Concept of three dimensional printing in pharmacy. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 11(10), 696-706.
8. Shellabear, M., Nyhila, O. (2004). DMLS-Development history and state of the art. *Laser assisted netshape engineering 4*, proceedings of the 4th LANE, 21-24.
9. Beg, S., Almalki, W.H., Malik, A., Farhan, M., Aatif, M., Rahman, Z., Rahman, M. (2020). 3D printing for drug delivery and biomedical applications. *Drug Discovery Today*, 25(9), 1668-1681. [\[CrossRef\]](#)
10. Anand, N., Singh, D., Singh, G., Kaur, L., Dhawan, R.K., Kaur, N. (2020). 3D printing technology in pharmaceutical delivery system: Recent advancement in innovative approach. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(3), 253-268.
11. 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Bagheri, A., Jin, J. (2019). Photopolymerization in 3D Printing. *ACS Applied Polymer Materials*, 1, 593-611. [\[CrossRef\]](#)
13. Norman, J., Madurawe, R.D., Moore, C.M., Khan, M.A., Khairuzzaman, A. (2017). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 108, 39-50. [\[CrossRef\]](#)
14. Low, Z.X., Chua, Y.T., Ray, B.M., Mattia, D., Metcalfe, I.S., Patterson, D.A. (2017). Perspective on 3D printing of separation membranes and comparison to related unconventional fabrication techniques. *Journal of Membrane Science*, 523, 596-613. [\[CrossRef\]](#)
15. Xu, X., Awad, A., Robles-Martinez, P., Gaisford, S., Goyanes, A., Basit, A.W. (2021). Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications. *Journal of Controlled Release*, 329, 743-757. [\[CrossRef\]](#)
16. Economidou, S.N., Lamprou, D.A., Douroumis, D. (2018). 3D printing applications for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 544(2), 415-424. [\[CrossRef\]](#)
17. Mohapatra, S., Kar, R.K., Biswal, P.K., Bindhani, S. (2022). Approaches of 3D printing in current drug delivery. *Sensors International*, 3, 100146. [\[CrossRef\]](#)
18. Mahmood, M.A. (2021). 3D printing in drug delivery and biomedical applications: A state-of-the-art review. *Compounds*, 1(3), 94-115. [\[CrossRef\]](#)
19. 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. [\[CrossRef\]](#)
20. Xu, X., Awad, A., Robles-Martinez, P., Gaisford, S., Goyanes, A., Basit, A.W. (2021). Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications. *Journal of Controlled Release*, 329, 743-757. [\[CrossRef\]](#)
21. 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. [\[CrossRef\]](#)
22. Wang, J., Zhang, Y., Aghda, N.H., Pillai, A.R., Thakkar, R., Nokhodchi, A., Maniruzzaman, M. (2021). Emerging 3D printing technologies for drug delivery devices: Current status and future perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 174, 294-316. [\[CrossRef\]](#)
23. Mathew, E., Pitzanti, G., Larrañeta, E., Lamprou, D.A. (2020). 3D printing of pharmaceuticals and drug delivery devices. *Pharmaceutics*, 12(3), 266. [\[CrossRef\]](#)
24. Ragelle, H., Rahimian, S., Guzzi, E.A., Westenskow, P.D., Tibbitt, M.W., Schwach, G., Langer, R. (2021). Additive manufacturing in drug delivery: Innovative drug product design and opportunities for industrial application. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 178, 113990. [\[CrossRef\]](#)
25. 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. [\[CrossRef\]](#)
26. Pavan Kalyan, B.G., Kumar, L. (2022). 3D printing: Applications in tissue engineering, medical devices, and drug delivery. *Aaps Pharmscitech*, 23(4), 92. [\[CrossRef\]](#)

27. 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. [\[CrossRef\]](#)
28. Fina, F., Goyanes, A., Madla, C.M., Awad, A., Trenfield, S.J., Kuek, J.M., Basit, A.W. (2018). 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics*, 547(1-2), 44-52. [\[CrossRef\]](#)
29. Awad, A., Fina, F., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A.W. (2021). Advances in powder bed fusion 3D printing in drug delivery and healthcare. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 174, 406-424. [\[CrossRef\]](#)
30. Jacob, S., Nair, A.B., Patel, V., Shah, J. (2020). 3D printing technologies: Recent development and emerging applications in various drug delivery systems. *AAPS PharmSciTech*, 21, 1-16. [\[CrossRef\]](#)
31. 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. [\[CrossRef\]](#)
32. Acosta-Vélez, G.F., Wu, B.M. (2016). 3D pharming: Direct printing of personalized pharmaceutical tablets. *Polymer Science*, 2(1), 11. [\[CrossRef\]](#)
33. Pandey, M., Choudhury, H., Fern, J.L.C., Kee, A.T.K., Kou, J., Jing, J.L.J., Gorain, B. (2020). 3D printing for oral drug delivery: A new tool to customize drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research*, 10, 986-1001. [\[CrossRef\]](#)
34. Zamboulis, A., Michailidou, G., Koumentakou, I., Bikiaris, D.N. (2022). Polysaccharide 3D printing for drug delivery applications. *Pharmaceutics*, 14(1), 145. [\[CrossRef\]](#)
35. Goyanes, A., Det-Amornrat, U., Wang, J., Basit, A.W., Gaisford, S. (2016). 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 234, 41-48. [\[CrossRef\]](#)
36. Goyanes, A., Wang, J., Buanz, A., Martínez-Pacheco, R., Telford, R., Gaisford, S., Basit, A.W. (2015). 3D printing of medicines: Engineering novel oral devices with unique design and drug release characteristics. *Molecular Pharmaceutics*, 12(11), 4077-4084. [\[CrossRef\]](#)
37. Okwuosa, T.C., Sadia, M., Isreb, A., Habashy, R., Peak, M., Alhnan, M.A. (2021). Can filaments be stored as a shelf-item for on-demand manufacturing of oral 3D printed tablets? An initial stability assessment. *International Journal of Pharmaceutics*, 600. [\[CrossRef\]](#)
38. Binder, K.W., Allen, A.J., Yoo, J.J., Atala, A. (2011). Drop-on-demand inkjet bioprinting: A primer. *Gene Therapy and Regulation*, 6(01), 33-49. [\[CrossRef\]](#)
39. Trenfield, S.J., Madla, C.M., Basit, A.W., Gaisford, S. (2018). Binder jet printing in pharmaceutical manufacturing. *3D Printing of Pharmaceuticals*, 41-54. [\[CrossRef\]](#)
40. Mohammed, A.A., Algahtani, M.S., Ahmad, M.Z., Ahmad, J., Kotta, S. (2021). 3D printing in medicine: Technology overview and drug delivery applications. *Annals of 3D Printed Medicine*, 4, 100037. [\[CrossRef\]](#)
41. Cui, M., Pan, H., Fang, D., Sun, H., Qiao, S., Pan, W. (2021). Exploration and evaluation of dynamic dose-control platform for pediatric medicine based on Drop-on-Powder 3D printing technology. *International Journal of Pharmaceutics*, 596, 120201. [\[CrossRef\]](#)
42. Gülcan, O., Günaydın, K., Tamer, A. (2021). The state of the art of material jetting—a critical review. *Polymers*, 13(16), 2829. [\[CrossRef\]](#)
43. Clark, E.A., Alexander, M.R., Irvine, D.J., Roberts, C.J., Wallace, M.J., Yoo, J., Wildman, R.D. (2020). Making tablets for delivery of poorly soluble drugs using photoinitiated 3D inkjet printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 578, 118805. [\[CrossRef\]](#)
44. Melnyk, L.A., Oyewumi, M.O. (2021). Integration of 3D printing technology in pharmaceutical compounding: Progress, prospects, and challenges. *Annals of 3D Printed Medicine*, 4, 100035. [\[CrossRef\]](#)