

**3B BASIM TEKNİĞİ KULLANILARAK OLANZAPİN İÇEREN TABLET
FORMÜLASYONU HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE SALIM
KİNETİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**
Yüksek Lisans Tezi

Berna KAVAL

Eskişehir 2022

**3B BASIM TEKNİĞİ KULLANILARAK OLANZAPİN İÇEREN TABLET
FORMÜLASYONU HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE SALIM
KİNETİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Berna KAVAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Mustafa Sinan KAYNAK
(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Engin KAPKIN)**

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Haziran 2022**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Berna KAVAL'ın "3B Basım Tekniği Kullanılarak Olanzapin İçeren Tablet Formülasyonu Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Salım Kinetiklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 23/06/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Mustafa Sinan KAYNAK
Üye	: Prof. Dr. Hakan EROĞLU
Üye	: Doç. Dr. Evrim YENİLMEZ

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ÖZET

3B BASIM TEKNİĞİ KULLANILARAK OLANZAPİN İÇEREN TABLET FORMÜLASYONU HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE SALIM KİNETİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Berna KAVAL

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2022

Danışman: Doç. Dr. Mustafa Sinan KAYNAK
(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Engin KAPKIN)

Hastalıkların tıbbi tedavisinin başarılı olması hastanın genetik özellikleri, yaşı, cinsiyeti, diyeti ve yaşamış şekli gibi parametrelere bağlıdır. Son yıllarda, kişiselleştirilmiş ilaç üretilmesi için dozaj şekli tasarımı ve üretimi konusu dikkat çekmektedir. Kişiyeye özgü ilaç uygulanması, doktor tarafından reçete edilen tedavinin etkinliğini arttırmakta ve zararlı yan etkileri en aza indirmektedir. Geleneksel olan büyük ölçekli ilaç üretim yöntemleri, tabletin geometrik şeklini ve ilaç dozlarının ayarlanmasını kısıtlar ve bu yöntemler ile kişiyeye özgü ilaç üretimini olanaksız hale getirmektedir. 3B basım teknolojileri ilaç endüstrisi için, birden fazla ilaç kullanan hastalarda etkin maddelerin kombine halde üretilebilmesi, kişiyeye özel doz miktarının uygulanabilmesi, küçük ölçekli, düşük maliyetli, daha hızlı ve daha kolay üretim yapılabilmesinin yanı sıra çeşitli geometrik şekiller oluşturarak ilaç salımının kontrol edilmesi ve yan etkilerin azaltılması gibi çeşitli avantajlara sahiptir. 2015 yılında onaylanan, 3B basım yöntemiyle üretilmiş ilk ilaç olan Spritam®'in (levetirasetam) FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmasının ardından 3B basıma olan ilgi her geçen gün artmaktadır.

Bu tez çalışmamız kapsamında 3B basım tekniği kullanılarak model ilacımız olan olanzapinin, FDA tarafından onaylı, biyobozunur ve termoplastik özellikteki PVA polimeri içerisinde çeşitli geometrik şekillere sahip tabletleri hazırlanmıştır. Geliştirilmiş olan uygun formülasyonlarımızdan model ilacımızın çıkış (salım) özellikleri belirlenmiş ve tabletlere ait bitmiş ürün kontrolleri gerçekleştirilerek elde edilen bulgular değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: 3B basım, Olanzapin, Kişiselleştirilmiş tedavi, Tablet tasarımı, Eriyik Yığıma Modelleme (FDM).

ABSTRACT

PREPARATION OF TABLET FORMULATION WITH OLANZAPINE USING 3D PRINTING TECHNIQUE, EVALUATION OF CHARACTERIZATION AND RELEASE KINETICS

Berna KAVAL

Department of Pharmaceutical Technology
Anadolu University, Institute of Health Sciences, June 2022

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mustafa Sinan KAYNAK
(Co-Supervisor: Asst. Prof. Dr. Engin KAPKIN)

Disease treatment success is determined by factors such as the patient's genetics, age, gender, diet, and lifestyle. In recent years, there has been a lot of interest in the topic of dosage form design and production for the production of individualized medicine. Personalized medication increases the effectiveness of doctor-prescribed treatment while decreasing unpleasant side effects. Traditional large-scale medication manufacturing processes restrict tablet geometric shape and therapeutic dose adjustment, making tailored pharmaceuticals impossible to produce. 3D printing technologies are for the pharmaceutical industry, allowing for the combined production of active substances in patients using multiple drugs, the use of personalized dose amounts, small-scale, low-cost, faster and easier production, as well as controlling drug release and reducing side effects by creating various geometric shapes. It has several advantages, including cost savings. Spritam[®] (levetiracetam), the first drug produced by 3D printing, was approved by the FDA (United States Food and Drug Administration) in 2015. Since then, interest in 3D printing has steadily grown.

In the scope of this thesis, tablets of our model medicine olanzapine with various geometric shapes were 3D printed in the FDA-approved, biodegradable, and thermoplastic PVA polymer. The output (release) qualities of our model medicine were determined using our designed suitable formulations, and the findings were assessed using completed product controls of the tablets.

Keywords: 3D printing, Olanzapine, Personalized medicine, Tablet design, Fused Deposition Modeling (FDM).

TEŞEKKÜR

Eczacılık fakültesine ilk adım attığım andan itibaren yanımda olan, vizyonu ile Farmasötik Teknoloji alanında yüksek lisans eğitimi almam ve akademisyen olma kararımı vermemde büyük payı olan, bilgisi ve tecrübeleriyle sadece tez çalışmamda değil hayatımın her aşamasında yoluma ışık tutan çok değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa Sinan KAYNAK'a,

Yüksek lisans tezimin başından beri gösterdiği yakın ilgi ve katkılarının yanısıra bana çok farklı bakış açıları kazandıran sevgili ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Engin KAPKIN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen Farmasötik Teknoloji ve Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarım, Prof. Dr. Müzeyyen DEMİREL'e, Doç. Dr. Gülay BÜYÜKKÖROĞLU'na, Doç. Dr. Evrim YENİLMEZ'e, Doç. Dr. Ebru BAŞARAN'a, Doç. Dr. Alper ÖZTÜRK'e, Doç. Dr. Gülsel YURTDAS KIRIMLIOĞLU'na, Doç. Dr. Behiye ŞENEL'e ve Dr. Öğr. Üyesi Murat Sami BERKMAN'a,

Daha önce lisans, ardından yüksek lisans çalışmalarım boyunca verdikleri bilimsel ve manevi destek için Sayın Prof. Dr. Tamer BAYKARA'ya,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum çok sevgili hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Murat SOYSEVEN'E ve Arş. Gör. Dr. Saniye ÖZCAN'a,

Benimle aynı süreçlerden geçen ve tüm yüksek lisans eğitimim boyunca maddi-manevi birçok paylaşımda bulunduğum canım arkadaşlarım Ecz. İrem NAMLI'ya, Uzm. Ecz. Gizem DEĞER'e, Ecz. Fargana MUSAYEVA'ya, Arş. Gör. Kadir AYKAÇ'a, Arş. Gör. Sinan ÖZER'e, Ecz. Kaan YALÇINKAYA'ya, Arş. Gör. Ceyda KÖROĞLU'na,

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi'nde birlikte çalışma şansına eriştiğim tüm mesai arkadaşlarıma,

Tüm paylaşımları ve destekleriyle ihtiyacım olan her anımda yanımda olan, burada adını sayamadığım tüm arkadaşlarıma,

Son olarak hayatımın her aşamasında her koşulda yanımda olan, karşılaştığım her zorluğu aşmamı sağlayan, beni sabırla dinleyen, anlayışla destek ve yardımcı olan canım anneme, babama, kardeşime,

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

23/06/2022

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Berna KAVAL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kişiselleştirilmiş Tedavi.....	3
2.2. Oral İlaç Uygulama	5
2.3. 3B Basım Yöntemi.....	7
2.3.1.1. Fotopolimerizasyon.....	10
2.3.1.1.1. Stereolitografi.....	10
2.3.1.1.2. Dijital ışık işleme (DLP)	10
2.3.1.1.3. 2-foton polimerizasyonu (2-PP)	10
2.3.1.1.4. Sürekli sıvı arayüz üretimi (CLIP).....	11
2.3.1.2. Toz Yatağı Füzyonu	11
2.3.1.2.1. Seçici lazer sinterleme (SLS).....	11
2.3.1.3. Malzeme ekstrüzyonu.....	11
2.3.1.3.1. Eriyik yığıma modelleme (FDM).....	11
2.3.1.3.2. Pnömatik ekstrüzyon / Şırınga ekstrüzyonu (PE / SE)	12
2.3.1.4. Püskürtme temelli yöntemler.....	12

2.3.1.4.1. Materyal/Malzeme püskürtme (MJ).....	12
2.3.1.4.2. Bağlayıcı püskürtme (BJ).....	12
2.4. FDM Tekniğinin İlaç Teknolojisindeki Yeri.....	12
2.4.1. Basım materyali.....	13
2.4.2. Uygun polimer seçimi.....	14
2.4.3. Filamente ilaç yükleme	15
2.4.3.1. Sıcak eriyik ekstrüzyonu (HME)	15
2.4.3.2. Solvent difüzyon tekniği.....	15
2.5. Salım Kinetiği ve Salım Kinetiğini Etkileyen Parametreler.....	16
2.6. Model İlaç Olarak Olanzapin.....	17
3. GEREÇLER	19
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	19
3.2. Kullanılan Cihazlar	19
4. YÖNTEMLER.....	20
4.1. Önformülasyon Çalışmaları	20
4.1.1. Olanzapin ve PVA filament/polimeri ile yapılan karakterizasyon çalışmaları.....	20
4.1.1.1. Morfolojik inceleme.....	20
4.1.1.2. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)	20
4.1.1.3. ¹ H-Nükleer manyetik rezonans (¹ H-NMR)	20
4.2. Analitik Yöntem Geliştirilmesi ve Validasyon Çalışmaları.....	20
4.2.1. Analitik miktar tayini için validasyon çalışmaları.....	21
4.2.1.1. Doğrusallık ve çalışma aralığı.....	21
4.2.1.2. Kesinlik.....	21
4.2.1.2.1. Tekrarlanabilirlik.....	22
4.2.1.2.2. Ara kesinlik	22
4.2.1.3. Doğruluk	22

4.2.1.4. Duyarluluk.....	22
4.2.1.5. Seçicilik	23
4.3. Formülasyon alışmaları/Hazırlanması	23
4.3.1. İlaç yüklü filamentin hazırlanması	23
4.3.1.1. Uygun solvent seçimi	24
4.3.1.2. İlaç yükleme etkinliği.....	25
4.3.1.2.1. Farklı solventlerde kalma süresinin ilaç yüklemeye olan etkisi.....	25
4.3.1.2.2. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamının ilaç yüklemeye olan etkisi	25
4.3.1.3. Filament sertliğinin belirlenmesi/optimizasyonu	26
4.3.1.3.1. Farklı solventlerin filament sertliği üzerine olan etkisi	27
4.3.1.3.2. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamının filament sertliği üzerine olan etkisi	27
4.3.2. İlaç Yüklü Filamentin Karakterizasyonu	28
4.3.2.1. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)	28
4.3.2.2. ¹ H-NMR manyetik rezonans (¹ H-NMR)	28
4.4. Tabletın 3B Olarak Tasarlanması	29
4.5. 3B Yazıcıda Tabletın FDM Tekniği İle Basılması.....	30
4.6. FDM Tekniği İle Basılmış Tabletlerin Karakterizasyonu	30
4.6.1. Morfolojik inceleme	30
4.6.2. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)	31
4.6.3. ¹ H-Nükleer manyetik rezonans (¹ H-NMR)	31
4.6.4. 3B yazıcıda basılmış tabletlerde yapılan bitmiş ürün kontrolleri.....	31
4.6.4.1. Kalınlık-ap-Sertlik Tayini	31
4.6.4.2. Kütle tekdüzeliği.....	32
4.6.4.3. Friyabilite (ufalanma-aşınma) tayini.....	32

4.6.4.4. <i>Dağılma (disintegrasyon) tayini</i>	33
4.6.4.5. <i>İçerik tekdüzeliği tayini</i>	34
4.6.4.6. <i>In vitro çözünme tayini</i>	34
4.6.4.7. <i>Salım kinetiklerinin tayini</i>	35
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR	36
5.1. Önformülasyon Çalışmaları	36
5.1.1. Olanzapin ve PVA filament/polimeri ile yapılan karakterizasyon çalışmaları	36
5.1.1.1. <i>Morfolojik inceleme</i>	36
5.1.1.2. <i>Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)</i>	36
5.1.1.3. <i>¹H-Nükleer manyetik rezonans (¹H-NMR)</i>	38
5.2. Analitik Yöntem Geliştirilmesi ve Validasyon Çalışmaları	40
5.2.1. Analitik miktar tayini için validasyon çalışmaları	40
5.2.1.1. <i>Doğrusallık ve çalışma aralığı</i>	40
5.2.1.2. <i>Kesinlik</i>	41
5.2.1.2.1. <i>Tekrarlanabilirlik</i>	41
5.2.1.2.2. <i>Ara kesinlik</i>	41
5.2.1.3. <i>Doğruluk</i>	42
5.2.1.4. <i>Duyarlılık</i>	43
5.2.1.5. <i>Seçicilik</i>	43
5.3. Formülasyon Çalışmaları/Hazırlanması	46
5.3.1. İlaç yüklü filamentin hazırlanması	46
5.3.1.1. <i>Uygun solvent seçimi</i>	46
5.3.1.2. <i>İlaç yükleme etkinliği</i>	48
5.3.1.2.1. <i>Farklı solventlerde kalma süresinin ilaç yüklemeye olan etkisi</i>	49

5.3.1.2.2. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamının ilaç yüklemeye olan etkisi	50
5.3.1.3. Filament sertliğinin belirlenmesi/optimizasyonu	51
5.3.1.3.1. Farklı solventlerin filament sertliği üzerine olan etkisi	51
5.3.1.3.2. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamının filament sertliği üzerine olan etkisi	52
5.3.2. İlaç Yüklü Filamentin Karakterizasyonu	53
5.3.2.1. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)	53
5.3.2.2. ¹ H-NMR manyetik rezonans (¹ H-NMR)	55
5.4. Tablet 3B Olarak Tasarlanması	56
5.5. 3B Yazıcıda Tablet FDM Tekniği İle Basılması.....	57
5.6. FDM Tekniği İle Basılmış Tabletlerin Karakterizasyonu	58
5.6.1. Morfolojik inceleme	58
5.6.2. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)	61
5.6.3. ¹ H-Nükleer manyetik rezonans (¹ H-NMR)	62
5.6.4. 3B yazıcıda basılmış tabletlerde yapılan bitmiş ürün kontrolleri.....	63
5.6.4.1. Kalınlık-Çap-Sertlik Tayini	64
5.6.4.2. Kütle tekdüzeliği.....	65
5.6.4.3. Friyabilite (ufalanma-aşınma) tayini.....	67
5.6.4.4. Dağılma (disintegrasyon) tayini	67
5.6.4.5. İçerik tekdüzeliği tayini.....	68
5.6.4.6. In vitro çözünme tayini	69
5.6.4.7. Salım kinetiklerinin tayini	71
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	79
KAYNAKÇA.....	81
ÖZGEÇMİŞ	

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Salım kinetik modellerine ait denklemler	17
Tablo 4.1. UV – spektrofotometre çalışma koşulları	21
Tablo 4.2. TA-XT plus doku analizöründe sertlik ölçümü parametreleri	27
Tablo 4.3. 3B basım koşulları.....	30
Tablo 4.4. Tabletlerde kütle tekdüzeliğinin değerlendirilmesi.....	32
Tablo 5.1. Kesinlik - Tekrarlanabilirlik çalışması sonuçları	40
Tablo 5.2. Kesinlik – Ara kesinlik çalışması sonuçları	41
Tablo 5.3. Hazırlanan serilere ait yüzde geri kazanım sonuçları	42
Tablo 5.4. 3B yazıcıda basılmış %70 doluluk oranına sahip tabletlere ait Kalınlık-Çap- Sertlik tayini sonuçları	63
Tablo 5.5. 3B yazıcıda basılmış %90 doluluk oranına sahip tabletlere ait Kalınlık-Çap- Sertlik tayini sonuçları	63
Tablo 5.6. 3B yazıcıda basılmış tabletlere ait kütle tekdüzeliği sonuçları	64
Tablo 5.7. 3B yazıcıda basılmış %70 ve %90 doluluk oranına sahip tabletlere ait Dağılıma tayini sonuçları	67
Tablo 5.8. 3B yazıcıda basılan tabletlerin içerik tekdüzeliği tayini verileri.....	67
Tablo 5.9. Salım kinetiği modellerinin uyumu.....	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. 3B basım tekniklerinin şematize gösterimi (a:Stereolitografi, b1:Toz Yatağı Füzyonu, b2:Bağlayıcı püskürtme yöntemi, c:Seçici lazer sinterleme (SLS), d:Pnömatik ekstrüzyon / Şırınga ekstrüzyonu (PE / SE), e:Eriyik yığma modelleme (FDM)).....	9
Şekil 2.2. Tablet iç doluluk oranının şematik gösterimi.....	13
Şekil 4.1. Modifiye edilmiş solvent difüzyon ortamı.....	24
Şekil 4.2. FDM tekniğinde kullanılan filamentin basım sırasındaki mekanik davranışı (a:optimum filament, b:yumuşak filament, c:sert filament).....	26
Şekil 4.3. TA-XT plus doku analizörü.....	26
Şekil 4.4. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamlarının, filamentlerin çıkarılmasından sonraki görünüşü (Soldan sağa konsantrasyonlar: 0, 2.000, 5.000, 10.000, 20.000 ve 50.000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$).....	28
Şekil 4.5. Tabletlerin Rhinoceros 3D® (Rhino) yazılımı ile tasarlanması.....	29
Şekil 4.6. Ti-bot® MARS ³ (Türkiye) 3B yazıcı.....	29
Şekil 4.7. Tabletlerin 3B yazıcıda basılması.....	30
Şekil 4.8. Sertlik ölçüm cihazı (Pharma Test PTB 311E, Almanya).....	31
Şekil 4.9. Ufalanma-aşınma tayin aleti (Friyabilitör) (Pharma Test PTF 20E, Almanya).....	33
Şekil 4.10. Dağılma testi cihazı (SOTAX DT2, SOTAX GmbH, Almanya).....	33
Şekil 4.11. <i>In vitro</i> çözünme testinin gerçekleştirildiği PharmaTest PTWS 820D cihazı.....	34
Şekil 5.1. Olanzapine ait SEM görüntüleri.....	35
Şekil 5.2. PVA filamentine ait SEM görüntüleri.....	35
Şekil 5.3. Olanzapine ait FTIR spektrumu.....	36
Şekil 5.4. PVA filamentine ait FTIR spektrumu.....	36
Şekil 5.5. Olanzapine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 5.6. PVA filamentine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	38
Şekil 5.7. Olanzapine ait kalibrasyon grafiği ($\bar{x}\pm\text{SH}$, n=6).....	39

	<u>Sayfa</u>
Şekil 5.8. 0,1 N HCl ortamına ait UV absorbands spektrumu.....	43
Şekil 5.9. Derişik olarak 0,1 N HCl ortamında hazırlanan PVA polimerine ait UV absorbands spektrumu.....	43
Şekil 5.10. 0,1 N HCl ortamında hazırlanan PVA polimerine ait UV absorbands spektrumu.....	44
Şekil 5.11. Plasebo (etkin madde içermeyen) formülasyona ait UV absorbands spektrumu.....	44
Şekil 5.12. Farklı solventler kullanılarak hazırlanan ilaç yüklü filamentlerin görselleri (A:Orijinal PVA filamenti, B:%100 EtOH'lü ortam, C:%90 EtOH'lü ortam, D:%100 MeOH'lü ortam, E:%90 MeOH'lü ortam).....	45
Şekil 5.13. Farklı solventler kullanılarak hazırlanan ilaç yüklü filamentlerin SEM görüntüleri (A1 ve A2:%100 EtOH'lü ortam, B1 ve B2:%90 EtOH'lü ortam, C1 ve C2:%100 MeOH'lü ortam, D1 ve D2:%90 MeOH'lü ortam).....	46
Şekil 5.14. Orijinal ve etkin madde yüklenmiş filament (A:Orijinal PVA filamenti, B:Olanzapin yüklü PVA filamenti).....	47
Şekil 5.15. Farklı solventlerde kalma süresinin ilaç yükleme etkinliği üzerine etkisi.....	48
Şekil 5.16. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamının ilaç yüklemeye olan etkisi ($\bar{x} \pm SS$, n=3).....	49
Şekil 5.17. 3 noktalı güç testi uygulaması (A: Test öncesi, B: Test sonrası).....	50
Şekil 5.18. Solvent içerisinde kalma süresinin filament sertliği üzerine etkisi ($\bar{x} \pm SS$, n=3).....	51
Şekil 5.19. Solvent difüzyon ortamında bulunan ilaç konsantrasyonuna bağlı sertlik değişimi.....	52
Şekil 5.20. Fiziksel karışıma ait FTIR spektrumu.....	53
Şekil 5.21. Etkin madde yüklü PVA filamentine ait FTIR spektrumu.....	53
Şekil 5.22. Fiziksel karışıma ait ¹ H-NMR spektrumu.....	54
Şekil 5.23. Etkin madde yüklü PVA filamentine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 5.24. Silindir şeklindeki tabletin .stl formatında görüntüleri.....	56

	<u>Sayfa</u>
Şekil 5.25. Kapsül şeklindeki tabletin .stl formatında görüntüleri.....	56
Şekil 5.26. Oblong şeklindeki tabletin .stl formatında görüntüleri.....	56
Şekil 5.27. Orijinal PVA filamentini ile 3B yazıcıda farklı şekillerde basılan tabletler (A: Silindir, B: Kapsül, C: Oblong).....	57
Şekil 5.28. Silindir şekilli tablete ait SEM görüntüleri (A, B: Tablet üstten görüntüsü, C: Tablet yandan görüntüsü).....	58
Şekil 5.29. Kapsül şekilli tablete ait SEM görüntüleri (A, B: Tablet üstten görüntüsü, C: Tablet yandan görüntüsü).....	59
Şekil 5.30. Oblong şekilli tabletin SEM görüntüleri (A: Tablet üstten görüntüsü, B: Tablet yan tarafının üstten görüntüsü, C: B’de yer alan görüntünün 2 kat yakınlaştırılmış hali).....	60
Şekil 5.31. 3B yazıcıda basılmış tablete ait FTIR spektrumu.....	61
Şekil 5.32. 3B yazıcıda basılmış tablete ait ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 5.33. %70 doluluk oranına sahip tabletlerin kütle dağılımı grafiği.....	65
Şekil 5.34. %90 doluluk oranına sahip tabletlerin kütle dağılımı grafiği.....	65
Şekil 5.35. 3B yazıcıda basılan tabletlerin <i>in vitro</i> ilaç salımı grafiği ($\bar{x} \pm SH$, n=6).....	69
Şekil 5.36. Sıfırıncı derece modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı).....	72
Şekil 5.37. Birinci derece modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı).....	73
Şekil 5.38. Higuchi modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı).....	74
Şekil 5.39. Korsmeyer – Peppas modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı).....	75
Şekil 5.40. Hopfenberg modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı).....	76
Şekil 5.41. Hixson – Crowell modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı).....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

λ	: Lambda
λ_{\max}	: Maksimum absorbans verdiği dalgaboyu
μg	: Mikrogram
$^1\text{H-NMR}$: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
2-PP	: 2-Foton Polimerizasyon
3B	: 3 Boyutlu
BCS	: Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi
BJ	: Bağlayıcı Püskürtme
CAD	: Bilgisayar Destekli Yazılım
CLIP	: Sürekli Sıvı Arayüz Üretimi
cm	: Santimetre
D-DMSO	: Dötero-Dimetilsülfoksit
DLP	: Dijital Işık İşleme
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
EtOH	: Etanol
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FDM	: Eriyik Yığılma Modelleme
FTIR	: Fourier Dönüşümlü İnfrared
HCl	: Hidrojen klorür
HME	: Sıcak Eriyik Ekstrüzyonu
ICH	: Uluslararası Harmonizasyon Kongresi
LOD	: Tespit edilme limiti
LOQ	: Alt tayin limiti
MeOH	: Metanol
mg	: Miligram
MJ	: Malzeme Püskürtme
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
N	: Normal
nm	: Nanometre

PCL	: Poli (kaprolakton)
PE/SE	: Pnömatik Ekstrüzyon / Şırınga Ekstrüzyonu
pKa	: Asitlik sabiti
PLA	: Poli (laktik asit)
PVA	: Poli (vinilalkol)
S	: Kalibrasyon eğrisi denklemine ait eğim
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SH	: Standart hata
SLS	: Seçici Lazer Sinterleme
SS	: Standart sapma
T _g	: Camı geçiş sıcaklığı
T _m	: Erime sıcaklığı
USP	: Amerikan Farmakopesi
UV	: Ultraviyole
W ₀	: Tabletlerin işlem öncesi tartım sonucu
W ₁	: Tabletlerin işlem sonrası tartım sonucu
\bar{x}	: Ortalama

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastalıkların tıbbi tedavisinin başarılı olması hastanın genetik özellikleri, yaşı, cinsiyeti, diyeti ve yaşayış şekli gibi parametrelere bağlıdır. Son yıllarda, kişiselleştirilmiş ilaç üretilmesi için dozaj şekli tasarımı ve üretimi konusu dikkat çekmektedir. Kişiyeye özgü ilaç uygulanması, doktor tarafından reçete edilen tedavinin etkinliğini arttırmakta ve zararlı yan etkileri en aza indirmektedir [1, 2]. Geleneksel olan büyük ölçekli ilaç üretim yöntemleri, tabletin geometrik şeklini ve ilaç dozlarının ayarlanmasını kısıtlar ve bu yöntemler ile kişiyeye özgü ilaç üretimini olanaksız hale getirmektedir [3]. Kişiyeye özgü ilaç üretiminde karşılaşılan bu zorluklar, bireysel olarak hasta ihtiyaçlarının karşılanması için ilaç üretim yöntemlerinde alternatif yöntemler bulunmasına yol açmıştır ve 3 boyutlu (3B) basım, bu zorlukların çözülmesi için birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir [3-5].

3B basım teknolojileri, ilaç endüstrisi açısından çeşitli avantajlara sahiptir; yaygın olarak kullanılabilen düşük maliyetli basım ünitelerinin kullanılması, üretim basamak sayılarının azaltılması, küçük ölçekli üretim yapılabilmesi, ilaç kombinasyonları kullanılabilmesi, kişiyeye özgü doz miktarının uygulanabilmesi, ilacın çözünme hızının artırılabilmesi, basım süresinin kısa olması, çeşitli geometrik şekiller oluşturularak ilaç salımını kontrol etmek ve yan etkilerin azaltılması olarak sıralanabilmektedir [5, 6].

FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından 2015 yılında onaylanan, 3B basım yöntemiyle üretilmiş ilk ilaç olan Spritam® (levetirasetam), farmasötik alanda kullanılan ilk 3B basım yöntemi olan, bir sıvı bağlayıcı çözeltinin bir toz yatağına püskürtülmesi yöntemiyle elde edilmiştir [7, 8].

3B basım, ilaç tabletlerinin geometrik yapısının değiştirilmesiyle kontrollü ilaç salımı sağlamak için ticari (geleneksel) yöntemler ile oluşturulması imkansız olan ayrıntılara sahip şekiller üretilmesine de olanak sağlamaktadır [6, 9]. İlaçların terapötik etkilerinin optimize edilmesi için kontrollü ilaç salımının sağlanması kritik öneme sahiptir. Farklı hastalar ve farklı klinik durumlarda, farklı salım süreleri ve farklı salım kinetikleri gerekli olabilmektedir [10, 11].

Bu tez çalışmamız kapsamında 3B basım tekniği kullanılarak model ilacımız olan olanzapinin, FDA tarafından onaylı, biyobozunur ve termoplastik özellikteki PVA (poli (vinilalkol)) polimeri içerisinde çeşitli geometrik şekillere sahip tabletleri hazırlanmıştır. Geliştirilmiş olan uygun formülasyonlarımızdan model ilacımızın çıkış (salım) kinetiği

belirlenmiş ve tabletlere ait bitmiş ürün kontrolleri gerçekleştirilerek elde edilen bulgular değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Üç boyutlu basım yöntemi, bir dizi işlem kullanarak üç boyutlu bir nesne oluşturmak için uygun malzemelerin bir araya getirilmesinden oluşur. Bu yöntem genellikle katman üzerine katman oluşturulmasıyla gerçekleştirilir [12, 13]. Başka bir tanımda ise, 3B basım, iki boyutlu bir ortamda oluşturulduktan sonra malzemelerin üzerindeki katmanların birleştirilmesiyle 3B nesnelerin oluşturulduğu herhangi bir işlemi ifade etmektedir. 3B basım, 'Katmanlı İmalat' (Additive Manufacturing) olarak da bilinmektedir [14, 15].

Katmanlı imalat olarak adlandırılan tüm 3B basım tekniklerinin ortak noktası, adım adım veya sıralı işlemler olmalarıdır [12]. Halihazırda ilaç sektöründe kullanılan geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında, 3B basım tekniklerine dayalı üretim süreci önemli avantaj ve dezavantajlara sahiptir. 3B basım yöntemlerinde, geleneksel üretim yöntemlerinde kullanılan pahalı tesislere ve cihazlara gerek yoktur ancak geleneksel yöntemlere göre düşük kapasite ve hızlarda üretim olanağına sahiptir [16]. Bu yöntemin düşük hacimde üretim sağlaması özellikle yetim ilaçlar gibi çok fazla kullanıcısı olmayan, daha az sayıda hasta grubu için kişiye özel üretim yapılabilmesini sağlayacaktır [17]. 3B basım yöntemleri, geleneksel yöntemlere nispeten daha az malzeme kullanılarak üretim yapılmasını sağlamakta ve bu sayede daha çevre dostu bir teknoloji olarak karşımıza çıkmaktadır [18]. Bu yeni teknoloji daha karmaşık ve kişiselleştirilmiş geometrilere izin vermektedir. Ancak üretilen bu karmaşık geometrilerin yüzey özellikleri (parlaklık, dayanıklılık, yüzey morfolojisi vb.) konusunda çalışmaların yapılması gerekmektedir [19, 20].

2.1. Kişiselleştirilmiş Tedavi

Son yıllarda, sağlık alanında bilimsel ilerlemeler, hızla artan hastalık sayısında, özellikle çeşitli kanser türlerini, çok daha erken ve her zamankinden daha kesin bir şekilde teşhis ve tedavi etmeyi mümkün kılmaktadır [21]. Bu gelişmeler, tedavinin kişiselleştirilmesini, ilaç tedavilerinin etkinliğinin en üst düzeye çıkmasını ve yan etkilerinin en aza indirilmesini sağlamaktadır [22]. Ancak, kişiselleştirilmiş tedavinin ilerlemesi tüm dünyada yavaş ve düzensiz olmaktadır. Bilim, tıp alanında her zaman pratik uygulamaların önünde olsa da, günümüzde kişiselleştirilmiş tıp alanındaki boşluk göz ardı edilemeyecek kadar büyüktür [22, 23].

Günümüzde, kliniklerde çalışan çoğu doktor geleneksel deneme yanılma yöntemlerini uygulamaya devam etmektedir. Hastanın belirli bazı semptomlarla gelmesi sonrasında, doktor bu semptomlarla uyumlu “en olası” teşhisi koymakta, ardından bir ilaç ve muhtemelen ameliyat gibi başka bir tedavi şeklini önermektedir [22]. İlaç dozu tipik olarak hastanın ağırlığına bağlı olarak belirlenmektedir [24, 25]. Eğer reçete edilen ilaç işe yaramazsa veya önemli yan etkileri ortaya çıkarsa, doktor dozu ya da doz sıklığını değiştirebilmekte veya varsa başka bir ilaç deneyebilmektedir. Alternatif olarak, doktor ilk olarak koyduğu teşhisten vazgeçebilmekte ve yeni bir reçete yazabilmektedir. Bu döngü, doğru veya daha kesin bir teşhis ve tedavi planı bulunana kadar tekrarlanmaktadır [22].

Kişiselleştirilmiş tedaviye ait evrensel olarak kabul edilmiş tek bir tanım yoktur, ancak çoğu tanım 'doğru hasta için doğru doz ve zamanda doğru ilaç' ifadesiyle uyumludur [26, 27]. 'Kişiselleştirilmiş tedavi', tıbbi tedavinin hastaların bireysel özelliklerine göre uyarlanması anlamına gelmektedir [26]. Bireyin ilaca verdiği yanıt, hem genetik hem de genetik olmayan faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir [21]. Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, beslenme alışkanlıkları, organ fonksiyonu, enfeksiyonlar, ilaçlar ve genetik faktörler dahil olmak üzere çok sayıda faktör ilaç yanıtını etkileyen faktörler arasında yer almaktadır [27].

Kişiselleştirilmiş tedavinin amacı, her birey için kullanılacak dozaj şeklini, doz miktarını ve dolayısıyla tedaviyi içeren farmasötik bakımın bireyselleştirilmesi ve optimize edilmesidir [22, 27]. Farmasötik bakımın tamamen bireye özgü bir şekilde özelleştirilmesi; sağlık planlaması, hastalıkla ilgili risklerin ölçülmesi, hastalıkla ilgili risklerin öngörülmesi ve en aza indirgenebilmesi gibi konularda etkili bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır [2, 28-31].

İlaçların terapötik etkilerinin optimize edilebilmesi için ilaç salımının kontrollü olarak sağlanabilmesi kritik bir öneme sahiptir [10]. Farklı hastalar ve farklı klinik durumlarda farklı salım süreleri ve farklı salım kinetikleri gerekli olabilmektedir [10, 11]. Kişiselleştirilmiş tedavi; depresyon, anksiyete, koroner ve periferik arter hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kanser gibi geniş kapsamlı durumlarda ilaçların dozunun optimize edilmesini sağlayarak, hastaların zararlı yan etkilerden, ilaç etkileşimlerinden veya tedavinin etkisiz olması gibi olumsuz durumlarla karşılaşmalarını engellemektedir [32].

Kişiselleştirilmiş tedavi, doğru endikasyonda doğru dozu, doğru hastaya, doğru zamanda verme vaadi sunmakta ve bunu yerine getirme potansiyeline sahip olduğu açıkça görülmektedir [21]. Ayrıca uygun maliyetli, yüksek kaliteli, hastayı merkeze alan sağlık bakımının ve sağlık hizmetinin sunulmasını sağlamaktadır [21, 29]. Yapılan çalışmalar ışığında binlerce hasta şimdiden çarpıcı faydalar görmüştür. Ancak kişiselleştirilmiş tedaviye ait uygulama örnekleri, sınırlı sayıda bulunan ve çoğunlukla iyi finanse edilen akademik tıp merkezlerinde uygulanabilmektedir [32]. Kişiselleştirilmiş tedavinin çok daha ulaşılabilir ve uygulanabilir olması için birçok zorluğun üstesinden gelinmesi gerekse de, zamanla, kişiselleştirilmiş tedavi geleneksel deneme yanılma tıbbının yerini alacaktır [33].

2.2. Oral İlaç Uygulama

Oral ilaç uygulama, üretim açısından güvenli olması, kullanım kolaylığı sağlaması, nispeten uygun fiyatlı olması, en yaygın olarak kullanılan farmasötik dozaj şekli olmasını sağlamıştır [34, 35]. Hasta için güvenli ve uygun olmasının yanı sıra mal ve üretim açısından da uygun fiyatlı olması nedeniyle ağızdan uygulama en yaygın ilaç uygulama yoludur [35]. Dozaj ayarlaması gerektiren klinik bir durumla karşılaşıldığında, esnek dozlama sağlayan ya da sağlayamayan ticari formülasyonlar için çeşitli yaklaşımlar mevcuttur (sıvı dozaj şekilleri veya çoklu partiküller içeren ‘esnek formülasyonlar’ gibi). Şu an piyasada bulunan ürünlerde, büyük bir çoğunlukla yalnızca tek bir etkin madde formülasyona dahil edilmiştir, çoklu etkin madde kombinasyonları içeren veya bireysel ihtiyaçlara yönelik uyarlanmış hastaya özel formülasyonlar ile henüz karşılaşılmamaktadır. Pediyatrik hastalar ve disfajisi olan yetişkinler/yaşlı yetişkinler için, küçük boyutlu partiküller veya sıvı dozaj formları, sadece dozun kişiselleştirmesi için değil, aynı zamanda oral katı dozaj formlarını yutma güçlükleri nedeniyle klasik tablet veya kapsüllerden daha üstündür [36-38]. Ancak sıvı dozaj formlarında uyuncu sağlamanın yanında stabilitenin kabul edilebilir şekilde sağlanabilmesi ve güvenli ilaç salımı gereklidir, bu da genel olarak bu popülasyonlar için uygun ilaç formülasyonlarının geliştirilmesini karmaşık hale getirmektedir [38, 39]. Ek olarak, ürün bilgilerinin okunabilirliği ve ilaç kullanımı her iki alt popülasyonda da can alıcı noktalardır ve genellikle hasta yakınlarına bağlı olmaktadır. Sıvı dozaj formlarının uygulanması, oral ilaç uygulanmasında esnek dozlama sağlaması konusunda iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır [38]. Oral kullanım için sıvı dozaj

şekilleri tek dozluk veya çok dozluk kullanıma hazır çözelti, emülsiyon ve süspansiyonlar veya sulandırmaya hazır tozlar/granüller (süspansiyonlar, çözeltiler ve emülsiyonlar dahil) olarak pazarlanmaktadır. Sıvı dozaj formlarında, mikrobiyolojik stabiliteyi sağlamak için formülasyona koruyucular veya antimikrobiyal ajanlar eklenmesi gerekmektedir [40]. Ancak sıvı dozaj şekillerinde sıklıkla kullanılan eksipyanlardan olan benzalkonyum klorür, benzil alkol, propilen glikol ve süfitleri içeren preparatları kullanan pediatrik hastalarda artan toksisite bildirilmektedir. Çoklu partiküller içeren ‘esnek formülasyonlar’, gerekli miktarda pellet, mikropellet, granül veya mini tabletin formülasyona dahil edilmesiyle etkin madde dozunun ayarlanmasına izin veren, yaygın olarak kabul edilen başka formülasyon yaklaşımları sunmaktadır [41].

Purinol® (metenamin) ve Monurol® (fosfomisin) oral yolla kullanılan granüllere, Lansor® (lansoprazol) ve Efexor® XR (venlafaksin HCl) mikropellet içeren kapsüllere örnek olarak verilebilirken, Tenipra® (dimetil fumarat) ve Lamisil® (terbinafin HCl) mini tabletler olarak formüle edilen preparatlar, Gyno ferro sanol® (demir II-glisin-sülfat-kompleksi, folik asit, vitamin B12) enterik kaplı pelletler ve mini tablet içeren kapsüller olarak formüle edilen preparatlardır. Aprazol® (lansoprazol) mikropellet içeren kapsül ve Kreon® (pankreatin) minimikroküre içeren kapsül, bütün olarak yutulabilmekte veya açıldıktan sonra sıvılarıyla/yumuşak gıdalarla karıştırılarak kullanılabilen kapsüllerdir. Ancak burada ilacın beraberinde tüketilebilen yumuşak gıdanın; elma püresi/portakal suyu (~pH 4,1), bebek maması (~pH 5,8), yoğurt/meyveli yoğurt (~pH 3,8), fıstık ezmesi (~pH 6,8) olması halinde, etkin madde farklı pH’larda bulunacak ve pH’a bağlı olarak etkin maddenin pKa’sı ve dolayısıyla çözünürlük özelliklerinin etkilenmesi sonrasında etkin maddenin biyoyararlanımı değişebilecektir [42-44]. Özellikle kontrollü salım sağlayan bir tablet ya da kapsülle kıyaslandığında boyutlarının küçük olması sebebiyle midede kalma sürelerinin kısa olacağı ve dolayısıyla mideden emilimi olan bir etkin madde için kullanışlı olmayacağı düşünülmektedir [39]. Bununla birlikte, doz uygulamasının doğruluğu kesin değildir, hasta yakınına bağlıdır ve özel dozlama cihazlarının kullanılması gerekebilir. Esnek katı dozaj formlarından pediatrik oral formülasyonlarına olan ilgi 2008'den itibaren Dünya Sağlık Örgütü’nün tavsiyeleri doğrultusunda her geçen gün artmaktadır [40].

Esnek dozlama sağlayan bir formülasyon hazırlamak için başka bir seçenek, ağızda çözünen ya da dağılabilen preparatları hastanın kullanımına uygun hale getirmektir. Piyasada bulunan ağızda dağılan tabletlere Zestat® (mirtazapin) ve Melanda® Rapid

(Memantin) örnek olarak verilebilir. Ağızda dağılan tabletler dışında, ağızda dağılan liyofilizatlar (Minirin® Melt (desmopressin)) veya ağızda dağılan filmler (Icarus® (tadalafil)) de ağızda çözünen/dağılan preparatlardandır. Avantajları, farmasötik dozaj formunun ezilmesine/öğütülmesine gerek kalmadan sıvı formülasyonun hazırlanmasıdır. Ancak bu tür preparatların hazırlandıktan sonraki stabilitesinin bilinmemesi ve çökme riski barındırması dezavantajlarındandır. Bunun dışında ağızda dağılan/çözünen bu preparatlar yüksek oranda (2.4 g veya 104 milimolden fazla) sodyum içermektedir [45]. Yüksek sodyum alımı plazma elektrolit dengesini bozmaktadır. Özellikle yaşlı hasta grubu için önemlidir; inme, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilgili riskin artmasına sebep olmaktadır [46].

Hastaya özgü dozun ayarlanması için müstahzarların ezilmesi ya da uygunsuz müdahaleler sonrası ilacın güvenliği ile riskler ortaya çıkmakta, doğru doz verildiğinden emin olunamamakta ve ilacın biyoyararlanımı, stabilitesi ve toksisitesi değişebilmektedir [47-49]. Ezilmiş/parçalanmış tabletlerin, tüketilmeden önce sıvılarla ya da gıdalarla karıştırılması veya viskozitesi (yoğunluğu) yüksek bir ajanla karşılaşması etkin maddenin salınımını engelleyebilmekte, dolayısıyla etkin maddenin farmakokinetiğini değiştirebilmektedir [50-52]. 3B basım gibi otomatikleştirilmiş bir üretim teknolojisi, bu bireyselleştirilmiş dozaj formları ihtiyacını karşılayabilecektir.

2.3. 3B Basım Yöntemi

3B basım yöntemi, nano/mikro ölçekli biyomateryal işleme amacıyla en çok çalışılan yöntemlerden biridir. Bu yöntem uygulama ölçeğinde birçok değişiklik yapılmasına yardımcı olur. Doku mühendisliği, implantlar ve protezlerin üretimi için 3B basım teknolojisine büyük ilgi göstermiş olsa da, ilaç partiküllerinin mikro boyutlarda hazırlanmasında da çok kullanışlı bir teknoloji olarak karşımıza çıkmaktadır [53, 54]. 3B basım yöntemi, işlem süresini en aza indirmenin, maliyetleri düşürmenin ve hazır olmasının yanı sıra, genellikle ilaç tasarımı aşamasında yüksek çözünürlük sağlar [54, 55].

Yeni uygulamaların kullanılması sonrası yeni malzemeler gelişmekte ve 3B basım yöntemleri her gün değişmektedir. 3B basım yöntemi ile çeşitli makine ve tesislerin kullanımını önemli ölçüde en aza indirmek veya tamamen ortadan kaldırmak mümkündür. Ayrıca bilgisayar ortamında tasarlanan 3B modelin değiştirilmesiyle özel

tasarımlara izin vermektedir, bu sayede prototipleme sürecinde maliyet düşürülebilmektedir [56].

Geleneksel tablet üretim süreci ve mevcut teknolojiler; karıştırma, öğütme, granülasyon, kurutma, sıkıştırma gibi çeşitli ünit operasyonları gerektirmektedir. Ayrıca deneyimli personel gerektiren, uzun zaman alan ve sermaye gerektiren bazı maliyetli ekipman/araçlara sahip olmak gerekmektedir. Bunların tümü, ticari olarak temin edilebilen oral dozaj formülasyonlarının tüketici için maliyetli olmasına sebep olmaktadır [57]. Bunların dışında, geleneksel üretim yöntemleri için yapılan tüm bu yatırımların arasında, mevcut teknolojilerle kişiye özel ilaçların üretilmesi konusunda çok fazla eksiklik bulunmaktadır [58, 59].

3B basım teknolojisi, bireysel ilaçların hassas bir şekilde tasarlanmasına izin vererek bu boşluğu dolduracaktır. Daha önce yapılmış olan çalışmalar, ilaçların kişiselleştirilebilmesi için 3B basım yönteminin kullanılabileceğini göstermiştir [60].

Spesifik değişikliklerin yapılabildiği farmasötik teknolojilerden biri olan 3BP teknolojisi ile ilacın etken maddelerinin dozlarının bireysel olarak hazırlanması kaçınılmazdır. Birçok ilaç için doz kişiselleştirmesi gerekmemektedir. Ancak bazı hasta gruplarında, çocuklarda ve özellikle yüksek toksisiteye sahip ve dar bir terapötik pencereye sahip ilaçların kullanıldığı durumlarda, bireysel doz ayarlaması önemli faydalar sağlayabilir [61]. Yenidoğan, pediatrik ve geriatrik hastalar için dozaj gereksinimleri yetişkin dozuna göre önemli ölçüde farklılık göstermektedir [62]. Ek olarak, organ disfonksiyonu olan hastalarda ilaç toksisitesini önlemek için doz değişikliği gerekebilmektedir. Farmasötik dozaj şekillerinin üretiminde mevcut teknikler seri üretim için faydalı olsa da, 3B basım teknolojisi, özelleştirilmiş ve küçük ölçekli üretime izin vermektedir. Tüm bu ihtiyaçlar doğrultusunda dozaj miktarı, geometrisi ve hatta ilaç salım profili 3B basım teknolojisi kullanılarak özelleştirme sonrasında kolaylıkla karşılanabilmektedir. Bu teknoloji, hassas uygulamalar gerektiren tıp uygulamalarında da hayati bir rol oynayacaktır [61, 62].

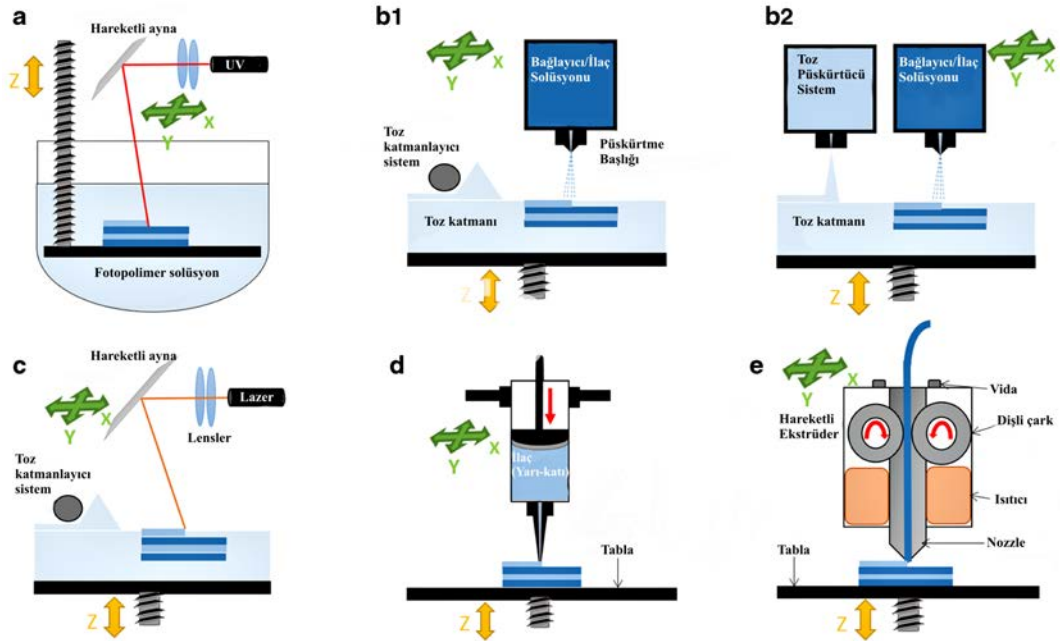
2015 yılında 3B basım teknolojisi kullanılarak geliştirilen Spritam®'ın (levetirasetam) FDA tarafından onaylanması ile bu teknolojinin ilaç endüstrisinde kullanımı ilk kez resmi olarak onaylanmıştır. Aprexia Pharmaceuticals tarafından geliştirilen bir anti-epileptik ilaç olan Spritam®, ağızda çok az miktarda su ile 10 saniyeden daha kısa sürede dağılmaktadır, bu sayede dezavantajlı hasta popülasyonunda (örn. pediatrik hastalar, yaşlılar) kullanımını oldukça kolaylaştırmaktadır [60-63].

2.3.1. 3B basım tekniklerinin sınıflandırılması

3B basım teknolojisinin içinde farklı yaklaşımlar vardır. 3B basım yöntemlerini beş ana başlık altında toplamak mümkündür. Bunlar şunları içerir:

- Fotopolimerizasyon,
- Toz Yatağı Füzyonu,
- Malzeme Ekstrüzyonu,
- Püskürtme Temelli Yöntemler,
- Doğrudan Enerji Biriktirme.

Her başlığın altında çeşitli teknikler bulunmaktadır. Çeşitli amaçlarla kullanılan 3B basım teknolojisinde kullanılan çeşitli işlemler nedeniyle kullanılan malzemeler farklı ve sınırlıdır. Bu nedenle sadece bir kısmı ilaç üretiminde kullanılabilir [62-64]. Bu başlıkta sadece farmasötik uygulamalarda kullanılacak tekniklerden bahsedilecek ve detaylandırılacaktır. 3B basım tekniklerinden bazılarının çalışma prensibinin şematize edilmiş hali Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. 3B basım tekniklerinin şematize gösterimi (a:Stereolitografi, b1:Toz Yatağı Füzyonu, b2:Bağlayıcı püskürtme yöntemi, c:Seçici lazer sinterleme (SLS), d:Pnömatik ekstrüzyon / Şırınga ekstrüzyonu (PE / SE), e:Eriyik yığılma modelleme (FDM)) [65]

2.3.1.1. Fotopolimerizasyon

Fotopolimerizasyon tekniğinin son ürünü; çeşitli yollarla (UV ışığı, radyasyon, elektron ışını vb.) başlangıç ürününe zincirleme reaksiyonların başlatılmasıyla elde edilmektedir. Fotopolimerizasyon kategorisine giren ve ilaç üretim teknolojisinde kullanılabilir olan Stereolitografi, Dijital Işık İşleme (DLP), 2-Foton Polimerizasyon (2-PP) ve Sürekli Sıvı Arayüz Üretimi (CLIP) teknikleri bu bölümde ele alınacaktır [62, 63, 66, 67].

2.3.1.1.1. Stereolitografi

3B basımın 1986'da geliştirilen en eski temel yöntemlerinden biri stereolitografidir [67, 68]. Bu prosedürde, bir reçine tabakasına veya bir monomer çözeltisine UV ışığı (veya elektron ışınları) gönderilerek bir dizi zincirleme reaksiyon başlatılır. UV ışığı uygulanmasıyla, kullanılan monomerler (esas olarak epoksi bazlı veya akrilik bazlı) radikal bir forma dönüşerek, aktif hale gelir. Bu aktif monomerler anında polimerlere dönüştürülür, bu işleme polimerizasyon adı verilir [56, 69]. UV ışığı ile muamele edilen reçine polimerizasyondan sonra katılaşır. Kalan bileşen, yazdırma işlemi tamamlandığında post-operatif birkaç işlem kullanılarak ortamdan çıkarılır [70].

2.3.1.1.2. Dijital ışık işleme (DLP)

Bu teknik, stereolitografi yönteminde olduğu gibi bir fotopolimer kullanılarak gerçekleştirilir. Bu iki yöntem arasındaki fark, kullanılan radyasyon kaynaklarının farklı olmasıdır. stereolitografi teknolojisinden daha hızlı bir yöntemdir [56, 71].

2.3.1.1.3. 2-foton polimerizasyonu (2-PP)

2-foton polimerizasyonu (2-PP) ayrıca Multifoton Polimerizasyonu olarak da adlandırılır. Stereolitografi yöntemi gibi yüksek çözünürlük sağlamaktadır. 780-820 nm dalga boyunda veya üzerindeki fotonların absorpsiyonu nedeniyle ışığa duyarlı materyali polimerize ederek çalışan ve mikro ve nano boyutlu basıma olanak sağlayan bir işlemdir [13, 72, 73].

2.3.1.1.4. Sürekli sıvı arayüz üretimi (CLIP)

Sürekli sıvı arayüz üretimi yöntemi (CLIP) 2015 yılında 3B basım için yeni bir teknoloji olarak geliştirilmiştir. Şeffaf bir pencere bölgesinden UV ışığı sıvı reçine içerisine gönderilerek 2 boyutlu modeller oluşturulmaktadır. Fotopolimerizasyon işlemine dayanan bu yöntem, basım hızının ve çözünürlüğünün iyileştirilmesine olanak sağlamıştır [74].

2.3.1.2. Toz Yatağı Füzyonu

Basılmış ürün, bir düzlem üzerinde bulunan katı-mikro boyutlu partiküllerden oluşan toz kütlesi üzerine yapılan işlemlerden sonra elde edilir. Bu bölümde toz yatağı füzyonu tekniğinin bir parçası olan ve ilaç üretimi için kullanılabilen Seçici Lazer Sinterleme (SLS) tekniği ele alınacaktır [62, 64].

2.3.1.2.1. Seçici lazer sinterleme (SLS)

Endüstriyel olarak kullanılan en yaygın 3B basım yöntemi SLS'dir [75, 76]. Bitmiş ürünü oluşturmak için mikro boyutlu parçacıkları bir toz yatağında bir araya getirirken, lazer ışığı uygulanmaktadır. Bu yöntemde metaller ve farklı termoplastik malzemeler de dahil olmak üzere birçok farklı malzeme kullanılmaktadır [77-80]. Yöntem özellikle karmaşık geometrilere sahip ürünlerin elde edilmesi konusunda başarılı olmaktadır [75].

2.3.1.3. Malzeme ekstrüzyonu

Malzeme Ekstrüzyonu tekniğinde başlangıç ürünü yarı katı veya katı olabilir. Bu başlangıç ürünü, nihai ürünü üretmek için ekstrüde edilir. Bu bölümde, ilaç üretimi için de kullanılabilen Eriyik Yığıma Modelleme (FDM) ve Pnömatik Ekstrüzyon / Şırınga Ekstrüzyonu (PE / SE) tekniği ele alınacaktır [62, 64].

2.3.1.3.1. Eriyik yığıma modelleme (FDM)

FDM işlemi, termoplastik polimerin yarı katı hale getirilmesi için ısıtılması sonrasında katman katman füzyonuna ve katılaşmasına dayanmaktadır [68, 81, 82]. Yöntemin hızı, düşük maliyet ve işlem kolaylığı bu avantajlardan bazılarıdır [83].

2.3.1.3.2. Pnömatik ekstrüzyon / Şırınga ekstrüzyonu (PE / SE)

Hidrojeller ve macunlar gibi farklı yarı katı formülasyonların basımı için PE/SE yöntemi geliştirilmiştir. Şırınga sistemi üzerindeki bir sıcaklık kontrol ünitesi ile basım malzemesinin sıcaklığı kontrol edilebilmektedir. Basım malzemesinin sıcaklık regülasyonu, malzemenin viskozitesini düzenlemeye ve malzemeyi yarı katı halde tutmaya yardımcı olur, bu da malzemenin 3B olarak basılmasını sağlamaktadır [84].

2.3.1.4. Püskürtme temelli yöntemler

Malzeme püskürtme tekniğinde son ürün, doğrudan yüzeye püskürtülerek başlangıç ürününün kürlenmesinden sonra veya başlangıç ürününün üzerine bağlayıcı ajanın püskürtülmesi sonrasında elde edilmektedir. Bu bölümde püskürtme temelli yöntemler ana başlığı altında Malzeme Püskürtme (MJ) ve Bağlayıcı Püskürtme (BJ) teknikleri tartışılacaktır [62, 64].

2.3.1.4.1. Materyal/Malzeme püskürtme (MJ)

3B basım teknolojileri arasında MJ, sert ve yumuşak polimer ürünlerin farklı renklerde, farklı malzemelerle tek bir işlemle üretilmesine olanak tanımaktadır [85]. MJ, malzeme özelliklerinin modifiye edilmesine izin vermektedir [86]. Bu yöntemde ortama UV ışığı salan ışığa duyarlı polimer reçine kaplama, MJ basım cihazı tarafından yüzeye püskürtülür ve nihai ürün elde edilir [87].

2.3.1.4.2. Bağlayıcı püskürtme (BJ)

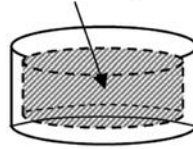
3B basım tekniklerinden biri olan BJ, bir bağlayıcı çözeltinin, toz yatağı üzerine püskürtülmesi konseptine dayanmaktadır [88-90]. Bu işlemde kullanılan bağlayıcı solüsyon belirli özelliklere sahip olmalıdır. Çözeltinin ortalama moleküler ağırlığı ve polimer konsantrasyonu arttıkça bağlayıcı çözeltinin viskozitesi artmakta ve ürün basılamaz hale gelmektedir [91].

2.4. FDM Tekniğinin İlaç Teknolojisindeki Yeri

FDM tekniği, katı nesnelere basımı için en yaygın kullanılan 3B basım tekniklerinden biridir ve 'Bilgisayar Destekli Yazılım' (CAD) kullanılarak üretim gerçekleştirilmektedir [64, 92]. Birçok farklı basım parametresinde değişiklik yapılmasına olanak sağlayan bir teknoloji olarak karşımıza çıkmaktadır [92]. Hızlı

prototipleme, tasarlanan nesneye ait parametrelerin kesinliği ve polimer matrisinin iç doluluk oranının (Bkz. Şekil 2.2) dahi kontrol edilebilmesindeki çok yönlülük bu tekniğin avantajlarıdır [93, 94]. Bu sayede doğru doz ve dozaj şeklinin uygulanması konusunda da kolaylık sağlamaktadır. Bu teknoloji, geleneksel ilaç dağıtım sistemlerinin sınırlamalarının ve dezavantajlarının üstesinden gelebilecek yenilikçi üretim fikirlerine öncü olabilecektir [58]. Farmasötik dozaj şekillerinde 3B basım teknolojileri arasından FDM teknolojisinin kullanımının artması, yüksek doğrulukta ve çeşitli geometrik şekillere sahip dozaj şekillerinin imalatı, dozaj şekillerinden etkin maddenin çıkış hızının kontrol edilebildiği hastaya özel tabletler üretme olasılığı gibi sayısız avantaj sağlamasına bağlanmaktadır [5, 58, 95, 96].

Doluluk oranı (%0-100)



Şekil 2.2. Tablet iç doluluk oranının şematik gösterimi [97]

FDM sıcaklık uygulanmasını baz alan bir tekniktir. Bu sebeple erimiş polimerlerin ısı transferi ve akış özellikleri, amaçlanan hedef için uygun malzeme seçimini etkileyen önemli kriterler olarak karşımıza çıkmaktadır. Termoplastik polimerler, düşük erime sıcaklıkları nedeniyle FDM uygulamalarında en çok kullanılan polimerlerdir [97].

3B basım teknolojisinin her geçen gün gelişmesiyle birlikte, biyomedikal uygulamaların ve farmasötik dozaj şekillerinin çeşitli gereksinimlerine cevap verecek özelliklerde çeşitli polimerler ortaya çıkmaktadır [98]. Biyomedikal mühendisliğinde kullanılan iskelelerin ve implantların üretimi için çok sayıda polimerle çalışmalar yapılmış ve kullanımları uygun bulunmuştur, ancak farmasötik dozaj şekilleri için kullanımı uygun olan polimerler sınırlı sayıda ve araştırılmaya muhtaçtır. İlaç teknolojisinde FDM yöntemi için en yaygın olarak kullanılan polimerler, PVA, poli (laktik asit) (PLA) ve poli (kaprolakton) (PCL) olarak karşımıza çıkmaktadır [99-102].

2.4.1. Basım materyali

FDM tekniği sıcaklık uygulamasının kullanıldığı bir teknoloji olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple kullanılacak olan materyalin kesinlikle uygulanan sıcaklıkta

bozulmaması gerekmektedir. Amaca yönelik uygun malzeme seçiminde erime noktası, camsı geçiş sıcaklığı ve erimiş filamentin akış özellikleri önemlidir [103]. Termoplastik polimerler, bu özellikler konusunda elverişli olduklarından FDM tekniğinde en yaygın olarak kullanılan malzemelerdir [104]. Ayrıca, termoplastik polimerler nispeten düşük erime noktalarına ve eritme işlemi sonrasında uygun viskoziteye sahiptir. Genel olarak, FDM tekniklerinde polimerler, kendilerine has özellikleri sayesinde, ilaçların kontrollü salımında esneklik sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. FDM tekniğinde en çok kullanılan polimerler PVA, PLA, PCL, Eudragit® türevleri, poli (etilen glikol) (PEG), poli (etilen oksit) (PEO), selüloz türevleri olarak karşımıza çıkmaktadır [67, 99, 105-112].

2.4.2. Uygun polimer seçimi

Basım için kullanılacak olan polimerin seçilmesi aşamasında birçok farklı parametre göz önünde bulundurulmalıdır [113]. Daha önce bahsedildiği üzere kullanılacak olan polimerin basım yapılan sıcaklıklarda bozulmaması gerekmektedir [103, 104].

PVA, mükemmel biyoyumluluğu, biyolojik olarak bozunabilirliği ve suda iyi çözünürlüğü sebebiyle 3B basılmış farmasötik dozaj şekillerinde en çok kullanılan ticari polimerler arasında yer almaktadır. PVA'nın erime noktası, molekül yapısında bulunan asetat gruplarının hidroliz derecesine bağlı olarak 180°C ile 228°C arasında değişebilmektedir [114]. Bu özellikler PVA polimerinin kişiye özel hazırlanan tabletler [99], kapsüller [115], ağızda hızla dağılan filmler [67] gibi oral uygulamaya uygun dozaj şekilleri için kullanımını uygun hale getirmektedir. Bunun dışında supozituarlar [105], transdermal yamalar [116] ve oküler cihazlar [117] üretmek için de uygun bir polimerdir.

PLA, endüstriyel ambalajlamada kullanılan, biyoyumlu/biyoabsorbe edilebilir özelliğe sahip, tıbbi cihaz pazarında kullanılan ürünler elde etmek için yenilenebilir kaynaklardan üretilen termoplastik, yüksek dayanıklılığa sahip kolayca işlenebilen bir polimerdir [118, 119]. Katı halde PLA, amorf ya da yarı kristal durumda bulunur. Amorf PLA için, camsı geçiş sıcaklığı (T_g), uygulanabilecek üst sıcaklığı belirler; yarı kristal PLA için hem T_g hem de erime sıcaklığı (T_m), uygulamasında kullanılacak sıcaklıkları belirleyen temel faktörlerdir [120].

Polikaprolakton (PCL), mükemmel biyolojik bozunabilirliği nedeniyle tıbbi uygulamalar için umut verici bir aday olarak kabul edilmektedir. Erime işlemi sırasında çok daha düşük enerji gerektiren nispeten daha düşük bir erime sıcaklığına (60°C) sahiptir

[121]. İyi gerilme mukavemetine sahip olması ve diğer birçok polimerle uyumlu olması, PCL'yi 3B basım için uygun hale getirmektedir [122].

2.4.3. Filamente ilaç yükleme

Bir ilacın FDM teknolojisi kullanılarak 3B basılabilmesi için etkin maddenin filament içerisine yüklenmesi gerekmektedir. Polimerlerden yapılmış filamentlere etkin madde yüklemek için literatürde başlıca 2 yaklaşım vardır, bunlar sıcak eriyik ekstrüzyonu (HME) ve solvent difüzyon tekniğidir. HME pahalı ekipmanlar gerektirirken [99, 123], solvent difüzyon tekniği basit ve maliyeti düşük olan bir yöntemdir [58, 99].

2.4.3.1. Sıcak eriyik ekstrüzyonu (HME)

Son yıllarda FDM teknolojisinde kullanıma yönelik farmasötik filament üretimi için HME tekniği uygulanmaktadır [124-126]. HME yoluyla üretilen geleneksel katı dozaj formlarında, farmasötik işlemlere (yani sıkıştırma, kapsül doldurma vb.) uygun bir parçacık boyutu elde etmek amacıyla ekstrüde edilen filamentler öğütülmekte veya pellet haline getirilmektedir [127]. Sert filamentler tablet haline getirmek için daha uygundur ve öğütmek/granüle haline getirmek için esnek yapıda olan malzemelere kıyasla daha az zaman ve çaba gerektirmektedir, bu da nispeten daha kırılabilir malzemelerin bu uygulama için daha uygun olmasına yol açmaktadır [128]. Ancak HME için geliştirilen çoğu farmasötik uygulamaya uygun olan polimer, genellikle, FDM teknolojisiyle bu malzemelerin uygulanmasını sınırlayan, kolayca parçalanabilen ekstrüdatlar vermektedir. Eczacılık ve tıp alanlarının FDM teknolojisine olan ilgisinin artmasının ardından, birkaç şirket biyolojik olarak parçalanabilen FDM filamentlerinin ticari üretimini başlatmıştır [123, 127, 129].

2.4.3.2. Solvent difüzyon tekniği

Etkin maddenin filamente yüklenmesinin en basit yolu, etkin maddenin filament içerisine pasif difüzyon yoluyla impregne edilmesidir [5, 114]. Bu yöntemde filament, etkin maddenin yüksek konsantrasyonda bulunduğu solvent ortamında sürekli karışır halde bırakılmaktadır. Pasif difüzyon süreci, belirli bir süre gerektirmektedir. Bu bekleme süresi içerisinde, etkin madde filament içerisine pasif difüzyon yoluyla geçmektedir [114]. Bekleme süresi sona erdiğinde filament solvent ortamından çıkarılarak kurutulmaktadır. Burada kullanılan solventin, filament için çözücü olmaması ancak

etkin madde için çözücü olması gerekmektedir [58]. Solvent seçimi konusunda dikkat edilmesi gereken bir diğer konu, kullanılan organik solventin insan sağlığı açısından güvenilir olması gerekmesidir [130, 131].

Farmasötik dozaj şekillerinde kullanılan organik çözücülere ait kalıntılar çok sıkı şekilde kontrol edilmektedir [132]. Uluslararası Harmonizasyon Kongresi'nin (ICH) Q3C (R5) kılavuzu; organik solvent kalıntılarının sınıflandırılması, niceliği, potansiyel riskler ve kabul edilebilir sınırları hakkında güçlü tavsiyeler içermektedir [130].

2.5. Salım Kinetiği ve Salım Kinetiğini Etkileyen Parametreler

İlaç salım kinetiğini etkileyen birçok parametre vardır. İlaç partiküllerinin şeklini değiştirmek, öncelikle taneciklerin yüzey alanını etkileyecektir ve ilaç salım özelliklerinde birçok değişikliğe neden olacaktır [133, 134]. Yüzey alanı arttıkça partiküllerin boyutu küçülmektedir. Parçacığın boyutunu küçültmek, sırasıyla parçacığın yüzey alanını ve çözünürlüğünü arttıracaktır. İlaç çözünürlüğünü artırmak için de güvenli bir yöntem olarak kullanılabilir [134-137]. Partikül boyutundaki değişimin çözünürlük üzerine olan etkisi göz önüne alındığında partikül yüzey alanındaki değişimin de çözünürlüğe önemli bir etkisinin olacağı öngörülebilmektedir [54].

İlaç salım profili, ilaç partikülünün 3B şeklinin/yapısının değiştirilmesiyle de etkilenebilir. Parçacık şeklindeki bir değişiklik, daha önce bahsedildiği gibi, yüzey alanında ilacın çözünürlüğünü değiştiren bir değişikliğe neden olabilir ve bunun sonucunda ilacın salınımının kinetiğini değiştirebilmektedir [138]. Sonuç olarak ilaçların partikül şeklindeki/yapısındaki değişiklikler, yüzey alanını, ilaç salım kinetiğini ve dolayısıyla doku ve hücre ile etkileşimini etkileyen önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır [54].

İlaç salım araştırmalarında kullanılan kinetik modeller, ilaç salım mekanizmalarının değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Çeşitli ilaçlar için ilaçların salım mekanizmasını spesifik olarak tanımlamak ve ele almak için çeşitli klinik modeller benimsenmiştir [92, 139-141]. Bu klinik modeller ve denklemler Tablo 1.1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.1. *Salım kinetik modellerine ait denklemler*

Model	Denklem	Parametreler
Sıfıncı derece	$Q = Q_0 + K_0 t$	K_0 – sıfıncı derece hız değışmezi
Birinci derece	$\frac{dC}{dt} = -K_1 C$	K_1 – birinci derece hız değışmezi C – ilaç konsantrasyonu
Higuchi	$Q = K_H t^{0,5}$	K_H – Higuchi hız değışmezi
Korsmeyer- Peppas	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_{KP} \cdot t^n$	K_{KP} – Korsmeyer-Peppas hız değışmezi n – serbest salım göstergesi
Peppas-Sahlin	$Q = K_1 \cdot t^m + K_2 \cdot t^{2m}$	K_1 – birinci derece hız değışmezi K_2 – polimer zincirlerinin gevşemesini temsil eden hız değışmezi m – Fick difüzyonu salım katsayısı
Weibull	$\log \left[-\ln \left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} \right) \right] = \beta \cdot \log t - \log \alpha$	α – ölçek faktörü β – şekil faktörü
Hopfenberg	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{K_{HB} \cdot t}{C_0 \cdot a_0} \right]^n$	K_{HB} – Hopfenberg hız değışmezi C_0 – İlaç matriksinde bulunan ilaç miktarı a_0 – dozaj formunun yarıçapı n – geometriye bağlı üst indis (silindirik form için $n=2$)
Hixson-Crowell	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_{HC} t$	K_{HC} – Hixson-Crowell hız değışmezi

Q_0 –dozaj formunda başlangıçta bulunan ilaç miktarı, Q_t – t anında çözünmeden kalan ilaç miktarı, Q_∞ –dozaj formunun tükenmesinin ardından kalan toplam çözünmemiş ilaç miktarı, Q_t/Q_∞ –çözünmeden kalan ilaç miktarının oranı [92, 140, 141].

2.6. Model İlaç Olarak Olanzapin

Şizofreni, etnik veya coğrafi faktörlerle ilgisi olmayan, ciddi ve kronik bir ruhsal bozukluktur. Günlük yaşamı en çok engelleyen psikiyatrik bozukluk olarak kabul edilir [142]. Bu sebeple ekonomik ve sosyal etkisi büyük olan bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır [143]. Model ilaç olarak seçilen atipik antipsikotik ilaç olanzapin, 1996 yılında FDA tarafından onaylanmasından bu yana şizofreni tedavisi için en önemli ilaçlardan biridir. Şizofreninin hem pozitif hem de negatif belirtilerini, diğer antipsikotiklere nispeten daha az yan etki ile kontrol etmedeki etkinliği nedeniyle, doktorlar tarafından psikiyatrik tedavide yaygın olarak reçete edilmektedir [144, 145]. Olanzapinin vücut sıvılarında dağılım hacmi çok yüksektir (yaklaşık 1000 litre), bu nedenle vücutta çeşitli organlarda dağılmakta ve terapötik etkisinin amaçlandığı beyne

çok daha az oranda ulaşmaktadır [146]. Olanzapin gibi atipik antipsikotikler, göğüs ağrısı, taşikardi, QT aralığının uzaması, periferik ödem, ventriküler taşikardi/fibrilasyon, ventriküler aritmiler ve hatta ani ölümle sonuçlanan yüksek düzeyde olumsuz kardiyovasküler etkilere sebep olmaktadır [147, 148]. Doza bağlı kilo alımına veya daha ileri seviyelerde obeziteye neden olabilmektedir [149]. Özellikle gençlerde doza bağlı kilo alımı, hipertansiyon için iyi bilinen risk faktörlerinden biridir. Bunun yanı sıra kan kolesterol düzeylerinde artış, tip II diyabet, koroner kalp hastalığı, kalp krizi, safra kesesi hastalığı, solunum problemleri ve hatta bazı kanser türlerine dahi yol açmaktadır. Kilo alımının olumsuz etkileri nedeniyle, hastaların dozları atladıkları ya da olanzapin tedavisini kendi kendilerine bıraktıkları bildirilmiştir [150-152]. Olanzapin antipsikotik tedavisi ile bağlantılı bu problemler, yeni uygulama sistemlerine, tercihen olanzapinin hedeflenmiş ve kontrollü salımlı bir formülasyonuna ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir [153, 154]. Bu sayede, şizofreni ve bipolar bozukluğun tedavisi için hasta uyuncunun artırılmasının yanında, iyileştirilmiş terapötik düzeye ulaşılması için etkili konsantrasyon korunurken; dozu ve uygulama sıklığı azaltılacak ve yan etkilerin ortaya çıkışı ve yan etki görülme sıklığı azaltılacaktır.

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

<u>Kimyasal Madde:</u>	<u>Marka adı, Ülke:</u>
Dötero-Dimetilsülfoksit (D-DMSO)	: Merck, Almanya
Etanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Hidroklorik asit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Olanzapin (Form-I)	: Nobel İlaç, Türkiye
Poli (vinilalkol) (PVA) filament	: Sigma-Aldrich, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

<u>Cihaz:</u>	<u>Marka adı, Ülke:</u>
3 boyutlu yazıcı	: Ti-bot® MARS ³ , Türkiye
Cam küvet	: Quartz Suprasil, Hellma Analytics, Almanya
Çap-Kalınlık-Sertlik Ölçme Cihazı	: Pharma Test PTB 311E, Almanya
Disintegrasyon cihazı	: SOTAX DT2, SOTAX GmbH, Almanya
Dissolüsyon cihazı	: PharmaTest PTWS 820D, Almanya
Distile Su Cihazı	: Millipore, Fransa
Etüv	: Nüve, FN 500, Türkiye
FTIR spektrofotometresi	: Shimadzu, IR-Prestige-21, Japonya
Hassas terazi	: Mettler Toledo, ABD
Manyetik karıştırıcı	: IKA, Almanya
Mikropipet seti	: Eppendorf, Almanya
NMR spektrofotometresi	: Bruker Bioscience, ABD
TA-XT plus doku analizörü	: TA-XT plus texture analyzer, Texture Technologies, ABD
Taramalı elektron mikroskobu	: Carl Zeiss SUPRA 50VP, Almanya
Termometre	: Ebro, Almanya
Ufalanma-aşınma tayin aleti	: Pharma Test PTF 20E, Almanya
Ultrasonik banyo	: Wisd Laboratory Instruments, WUC-A03H, Kore
Ultraviyole Spektrofotometre	: Shimadzu, UV-160A, Japonya
Vorteks	: Jeoitech, Kore

4. YÖNTEMLER

4.1. Önformülasyon Çalışmaları

Formülasyon çalışmalarına başlanmadan önce, etkin madde ve kullanılacak polimer üzerinde önformülasyon çalışmaları yapılmış ve fizikokimyasal özellikleri belirlenmiştir.

4.1.1. Olanzapin ve PVA filament/polimeri ile yapılan karakterizasyon çalışmaları

4.1.1.1. Morfolojik inceleme

Etkin madde olan olanzapin ve polimer olarak kullanılan PVA filamentine ait yüzey özelliklerinin ve parçacık şekillerinin belirlenmesi için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM, Carl Zeiss SUPRA 50VP, Oberkochen, Almanya) kullanılmıştır. Numuneler, çift taraflı bir karbon bant kullanılarak sabitlenmiş ve görüntülemeler gerçekleştirilmiştir.

4.1.1.2. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)

Etkin madde olan olanzapin ve yardımcı maddeler arasında mikro düzeydeki etkileşimi analiz etmek için Fourier Dönüşümlü İnfrared (FTIR) spektrumu alınmıştır. Analizler, 400 – 4000 cm⁻¹ dalgaboyu aralığında, FTIR (Shimadzu, IR-Prestige-21, Japonya) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.1.1.3. ¹H-Nükleer manyetik rezonans (¹H-NMR)

Molekül içerisinde ya da moleküller arasında gerçekleşen değişiklikleri ve formülasyona ait özelliklerin anlaşılabilmesi için, etkin madde olan olanzapinin ve polimer olarak kullanılan PVA filamentinin, dötero dimetilsülfoksit (D-DMSO) içinde çözüldürülerek hazırlanan çözeltilerine ait NMR analizi (¹H-NMR), NMR (Bruker 500 MHz UltraShield NMR, USA) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Olanzapine ve PVA filamentine ait ¹H-NMR spektrumları daha sonraki analizlerin yorumlanması için kullanılmıştır.

4.2. Analitik Yöntem Geliştirilmesi ve Validasyon Çalışmaları

Etkin madde olan olanzapinin analitik miktar tayini; UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi (Shimadzu, UV VIS 160, Japonya) cihazında, kuvars küvet (Quartz

Suprasil, Hellma, 100-QS, 10 mm) kullanılarak yapılmıştır. Hazırlanan standart çözeltiler ve numunelerin analizi için ön denemeler yapılmış ve optimum koşullar belirlenmiştir.

Her seferinde örnek numunelerin absorbans spektrumları alınmış ve maksimum absorbans verdiği dalgaboyu (λ_{\max}) kontrol edilmiştir.

4.2.1. Analitik miktar tayini için validasyon çalışmaları

Etkin maddenin miktar tayinini gerçekleştirmek için kullanılacak analitik yöntemin güvenilirliğini belirlemek için validasyon çalışmaları yapılmıştır. Validasyon parametrelerinden; doğrusallık, kesinlik, doğruluk, duyarlılık ve seçicilik parametreleri uygulanmış ve değerlendirilmiştir. Bu çalışmada validasyon basamaklarının uygulanması sırasında, Uluslararası Harmonizasyon Kongresi'nin (ICH) analitik işlemlerin validasyonu ile ilgili detayları açıkladığı ICH Q2 (R1) kullanılmıştır [155].

4.2.1.1. Doğrusallık ve çalışma aralığı

Bir analitik metodun doğrusallığı, belirli bir çalışma aralığında numunedeki analit miktarı arttıkça alınan cevabın da doğru orantılı olarak artması şeklinde tanımlanmaktadır [155].

Kullanılan analitik miktar tayini metoduna ait çalışma koşulları Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. UV – spektrofotometre çalışma koşulları

Parametre	
Çalışma aralığı :	1 – 20 $\mu\text{g.mL}^{-1}$
Çözücü ortam :	0,1 N Hidroklorik asit (HCl)
Dalgaboyu :	259,4 nm
Cihaz :	Shimadzu, UV VIS 160, Japonya
Küvet :	Quartz Suprasil, 100-QS, 10 mm, Hellma Analytics, Almanya

4.2.1.2. Kesinlik

Bir analitik metodun kesinliği, aynı, homojen serilerin daha önce belirlenmiş olan koşullar altında yapılan analizlerinin birbirine olan yakınlığı şeklinde tanımlanmaktadır. Tekrarlanabilirlik, ara kesinlik ve tekrar elde edilebilirlik olmak üzere 3 farklı basamakla ifade edilir [155].

Kesinlikten bahsedilirken; varyans, standart sapma ve varyasyon katsayısı (bağıl standart sapma) değerleri kullanılır [155]

4.2.1.2.1. Tekrarlanabilirlik

Kesinlik çalışmaları için 3 farklı konsantrasyonda (çalışma aralığında yer alan en düşük, orta ve en yüksek konsantrasyonlar) aynı gün içerisinde 6 seri standart çözelti hazırlanmış ve ölçümleri yapılmıştır.

4.2.1.2.2. Ara kesinlik

Kesinlik çalışmaları için 3 farklı konsantrasyonda (çalışma aralığında yer alan en düşük, orta ve en yüksek konsantrasyonlar) farklı günlerde 6 seri standart çözelti hazırlanmış ve ölçümleri yapılmıştır.

4.2.1.3. Doğruluk

Bir analitik metodun doğruluğu, hesaplanan değer referans kabul edilen değere olan yakınlığı şeklinde tanımlanır [155]. % geri kazanım şeklinde de ifade edilen doğruluk değerinin kabul aralığı $\% \pm 2$ olarak belirtilmektedir [155, 156].

Doğruluk değerinin hesaplanması için 3 farklı konsantrasyonda (çalışma aralığında yer alan en düşük, orta ve en yüksek konsantrasyonlar) 6 seri standart çözelti hazırlanmış ve ölçümleri yapılmıştır.

4.2.1.4. Duyarlılık

Analitik yönteme ait duyarlılığın ifade edilmesinde, tespit edilme limiti (Limit of Detection (LOD)) ve alt tayin limiti (Limit of Quantification (LOQ)) değerlerinden faydalanılmaktadır. LOD ve LOQ değerlerinin hesaplanmasında aşağıda verilen iki denklemden faydalanılmaktadır (Bkz. Denklem 4.1 ve Denklem 4.2) [155].

$$\text{LOD} = \frac{3.3 \sigma}{S} \quad (4.1)$$

$$\text{LOQ} = \frac{10 \sigma}{S} \quad (4.2)$$

Burada σ = doğrusallık serilerine ait doğru denklemlerinin y eksenini kesim noktalarının standart sapması, S = kalibrasyon eğrisi denklemine ait eğimdir.

4.2.1.5. Seçicilik

Bir analitik metodun seçiciliği, analizi yapılan analite ait ayrımın tam anlamıyla yapıldığının ifadesidir. Analitik yöntemin seçiciliğini göstermek için çalışmada kullanılan tüm maddeler ile analite ait piklerin girişim yapmadığı gösterilmelidir [155].

Çalışmamızda, çalışma sırasında çözücü olarak kullanılan 0,1 N HCl, polimer olarak kullanılan PVA filament ve etkin madde içermeyen plasebo formülasyon analitik yöntem seçiciliğinin gösterilmesi için kullanılmıştır. Elde edilen spektrumlar ile etkin maddeye ait spektrum kıyaslanarak değerlendirmeler yapılmıştır.

4.3. Formülasyon Çalışmaları/Hazırlanması

4.3.1. İlaç yüklü filamentin hazırlanması

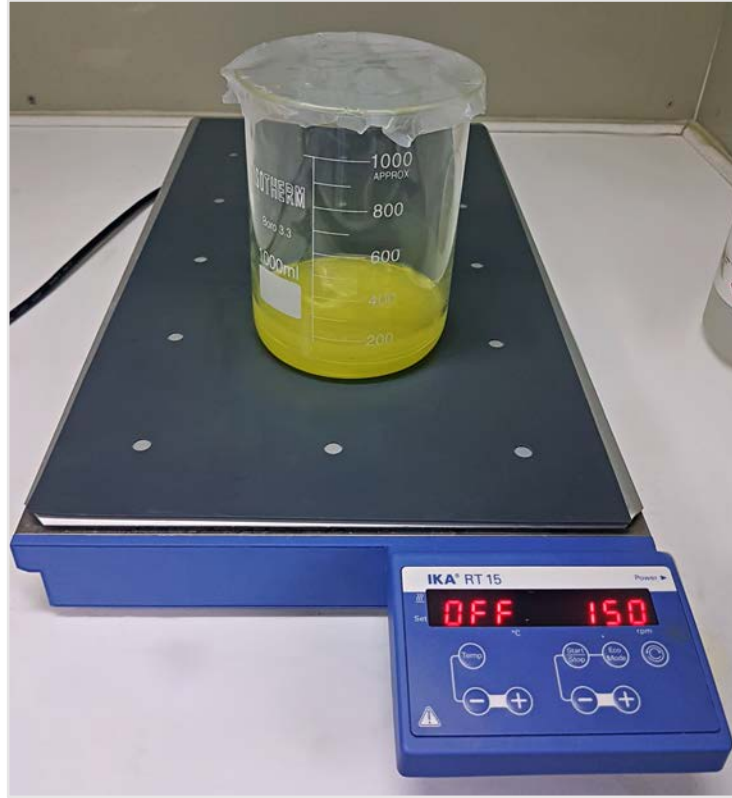
Çalışmamızda etkin yüklü filamentin maddenin PVA filamentine yüklenmesi amacıyla daha önce Ibrahim vd.'nin yapmış oldukları çalışmada da kullanmış oldukları metod olan modifiye edilmiş bir solvent difüzyon tekniği kullanılmıştır [99].

Kullanılan bu solvent difüzyon tekniğinde etkin maddenin çözündüğü ancak filamentte yer alan polimerin çözünmediği bir ortam oluşturularak etkin maddenin filament içerisinde difüze olması beklenmektedir. Hazırlanan düzeneğe ait görsel Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

PVA filament, farklı solventler içerisinde belli konsantrasyonda çözündürülmüş etkin madde ile bir süre boyunca sürekli karıştırılmaktadır. Bu işlem sonrasında filament çözelti içerisinde çıkarılıp etüvde kurutulduktan sonra, 3B yazıcıda basım aşamasına kadar uygun şartlarda desikatörde bekletilmektedir.

ICH Q3C (R5) kılavuzu tarafından organik solventler, kalıntı bakımından 3 sınıfa ayrılmaktadır [130]. Örnek literatürlerin olmasının yanı sıra EMA (Avrupa İlaç Ajansı) tarafından oluşturulmuş ICH Q3C (R5) ve USP (Amerikan Farmakopesi) XXIII tarafından Sınıf 2'de (kullanımı sınırlandırılmış) yer alıp, bir gün içinde 30 mg alınmasına izin verilen metanol, ve yine ICH Q3C (R5) ve USP XXIII tarafından Sınıf 3'te (kullanımı güvenli) yer alan etanol ve bunların su ile belli oranlarda seyreltilmiş hallerinin kullanılmasına karar verilmiştir [130].

Etkin madde yüklenmiş filament için ön çalışmalar yapıldıktan ve optimum şartlar sağlandıktan sonra FDM tekniği kullanılarak 3B basım cihazı ile tablet şeklinde basılacaktır.



Şekil 4.1. Modifiye edilmiş solvent difüzyon ortamı

4.3.1.1. Uygun solvent seçimi

Kullanılacak olan modifiye edilmiş solvent difüzyon tekniği için 4 farklı solvent ortamının kullanılmasına karar verilmiş ve denemeler yapılmıştır. Bu solvent ortamlarına karar verirken farmasötik uygulamaya izin verecek organik solventler arasından seçim yapılması gerekmektedir. Bu sebeple literatürde daha önce yapılmış çalışmalar da dikkate alındığında 3 solvent ortamının (%100 etanol, %90 etanol ve %100 metanol) sıklıkla kullanıldığı görülmüştür [5, 97, 157, 158]. Buradan hareketle %100 etanol (EtOH), %90 EtOH, %100 metanol (MeOH) ortamlarına ek olarak %90 MeOH ile deneme yapılmasına karar verilmiştir. Denemeler manyetik karıştırıcı üzerinde, 150 rpm dönüş hızında, oda sıcaklığında ve ışıktan korunarak gerçekleştirilmiştir.

Farklı solvent ortamlarında hazırlanmış ilaç yüklü filamentlere ait yüzey morfolojisinin belirlenmesi için SEM görüntüleri Taramalı Elektro Mikroskobu (SEM, Carl Zeiss SUPRA 50VP, Almanya) kullanılarak çekilmiştir. Numuneler, çift taraflı bir karbon bant kullanılarak sabitlenmiş ve görüntülemeler gerçekleştirilmiştir.

4.3.1.2. İlaç yükleme etkinliği

Bu başlık altında farklı solventlerin, solventlerde kalma süresinin, solventler içerisinde bulunan ilaç konsantrasyonunun filamente ilaç yükleme üzerine etkisi incelenmiştir.

4.3.1.2.1. Farklı solventlerde kalma süresinin ilaç yüklemeye olan etkisi

Literatürde solvent difüzyon tekniği kullanılarak yapılmış çalışmalara ve yapmış olduğumuz denemelere bakıldığında 3 farklı solvent (%100 EtOH, %90 EtOH ve %100 MeOH) ortamında ilaç yüklemenin başarılı olduğu görülmüştür. Bu sebeple, bu 3 solvent ortamında zamana bağlı ilaç yükleme etkinliği incelenmiştir.

PVA filament, 3 farklı solvent (%100 EtOH, %90 EtOH ve %100 MeOH) ortamında, oda sıcaklığında, 150 rpm dönüş hızında, ışıktan korunarak, 12 gün süreyle manyetik karıştırıcı üzerinde bırakıldı. Belirli aralıklarla (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10 ve 12. gün) ortamlardan filament örnekleri alınarak filamentlerin içerisindeki ilaç miktar tayini yapılarak ilaç yükleme etkinliği (%) hesaplandı.

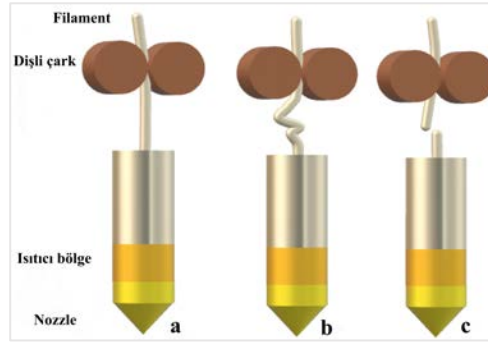
Her bir filament örneği difüzyon ortamından alındıktan sonra 24 saat 60°C'lik etüvde kurutulmaya bırakılmış ve sonraki 24 saat boyunca da oda sıcaklığında desikatörde bekletildikten sonra filamentlerin içerisindeki ilaç miktarının tayini yapılarak ilaç yükleme etkinliği (%) hesaplanmıştır.

4.3.1.2.2. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamının ilaç yüklemeye olan etkisi

PVA filament, %100 EtOH içerisinde 5 farklı ilaç konsantrasyonu (2.000, 5.000, 10.000, 20.000 ve 50.000 µg.mL⁻¹) ve 1 tane de kontrol (ilaçsız) ortamı hazırlanarak 24 saat boyunca 150 rpm dönüş hızında karışır halde, oda sıcaklığında ve ışıktan korunarak bırakılmıştır. 24 saatin sonunda filamentler ortamlardan alınarak 24 saat 60°C'lik etüvde kurutulmaya bırakılmış ve sonraki 24 saat boyunca da oda sıcaklığında desikatörde bekletildikten sonra filamentlerin içerisindeki ilaç miktarının tayini yapılarak ilaç yükleme etkinliği (%) hesaplandı.

4.3.1.3. Filament sertliğinin belirlenmesi/optimizasyonu

Filamentin sertlik durumu, 3B yazıcıda basılmasını direkt olarak etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Eğer çok yumuşak olursa dişli çarklar arasına girdiğinde içeride kıvrımlara neden olmakta, çok sert olursa dişli çarklar arasına girdiğinde kırılmakta ve akış devamlılığı sağlanamamaktadır (Bkz. Şekil 4.2). Bu yüzden basım öncesinde filamentte ait sertlik değerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Filamentlerin sertlik değerlerinin ölçümü, literatürde de yer alan ve Şekil 4.3'te gösterilen TA-XT plus doku analizöründe (TA-XT plus texture analyzer, Texture Technologies, ABD), 3 noktalı güç testi (3-point bending test) ile yapıldı [159, 160]. TA-XT plus doku analizöründe, 3 noktalı güç testi sırasında sertlik ölçümü için kullanılan parametreler Tablo 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. FDM tekniğinde kullanılan filamentin basım sırasındaki mekanik davranışı (a: optimum filament, b: yumuşak filament, c: sert filament) [129]



Şekil 4.3. TA-XT plus doku analizörü

Tablo 4.2. *TA-XT plus doku analizöründe sertlik ölçümü parametreleri*

Parametre	Değer
Test modu :	Sıkıştırma
Test öncesi hız :	2.00 mm.saniye ⁻¹
Test sırasındaki hız :	2.00 mm.saniye ⁻¹
Test sonrası hız :	10.00 mm.saniye ⁻¹
Tetiklenme tipi :	Otomatik (Güç)
Tetiklenme kuvveti :	0,049 N

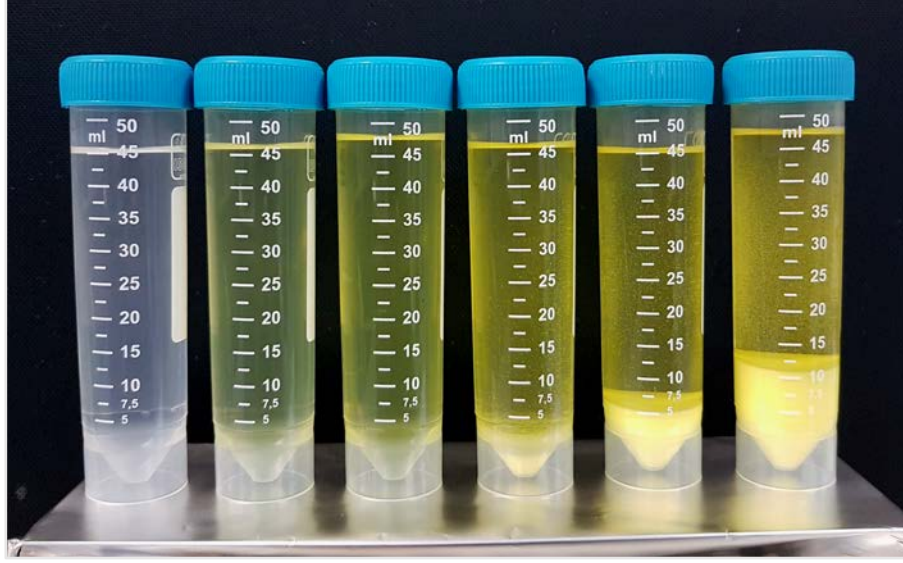
4.3.1.3.1. Farklı solventlerin filament sertliği üzerine olan etkisi

PVA filamentleri 6 gün boyunca %100 EtOH ve %100 MeOH içerisine 3 cm'lik parçalar halinde koyuldu. Düzenekler oda sıcaklığında, 150 rpm karıştırma hızında, ışıktan korunarak manyetik karıştırıcı üzerinde bırakıldı. 6 gün boyunca belirli aralıklarla (1, 2, 3, 4, 5 ve 6. gün) örnekler alınarak TA-XT plus doku analizöründe (TA-XT plus texture analyzer, Texture Technologies, ABD) filamentlerin sertlik değerleri ölçüldü.

4.3.1.3.2. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamının filament sertliği üzerine olan etkisi

Bu başlık altında solvent difüzyon ortamında bulunan ilaç konsantrasyonunun filament sertliğine etkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

PVA filamentleri, Şekil 4.3'te de gösterildiği şekilde, %100 EtOH içerisinde 5 farklı ilaç konsantrasyonu (2.000, 5.000, 10.000, 20.000 ve 50.000 µg.mL⁻¹) ve 1 tane de kontrol (ilaçsız) ortamı hazırlanmıştır. Hazırlanan solvent difüzyon ortamlarının filamentler çıkarıldıktan sonraki görünüşü Şekil 4.4'te gösterilmiştir. Solvent difüzyon ortamları 24 saat boyunca, 150 rpm dönüş hızında karışır halde, oda sıcaklığında ve ışıktan korunarak bırakılmıştır. 24 saatin sonunda filamentler ortamlardan alınarak 24 saat 60°C'lik etüvde kurutulmaya bırakılmış ve sonraki 24 saat boyunca da oda sıcaklığında desikatörde bekletildikten sonra filamentlerin sertlik ölçümleri TA-XT plus doku analizöründe gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.4. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamlarının, filamentlerin çıkarılmasından sonraki görünüşü (Soldan sağa konsantrasyonlar: 0, 2.000, 5.000, 10.000, 20.000 ve 50.000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$)

4.3.2. İlaç Yüklü Filamentin Karakterizasyonu

Yapılan optimizasyon çalışmalarının ardından karar verilen koşullarda üretilen filamentte ait karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmaların koşulları bu başlık altında belirtilmiştir.

4.3.2.1. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)

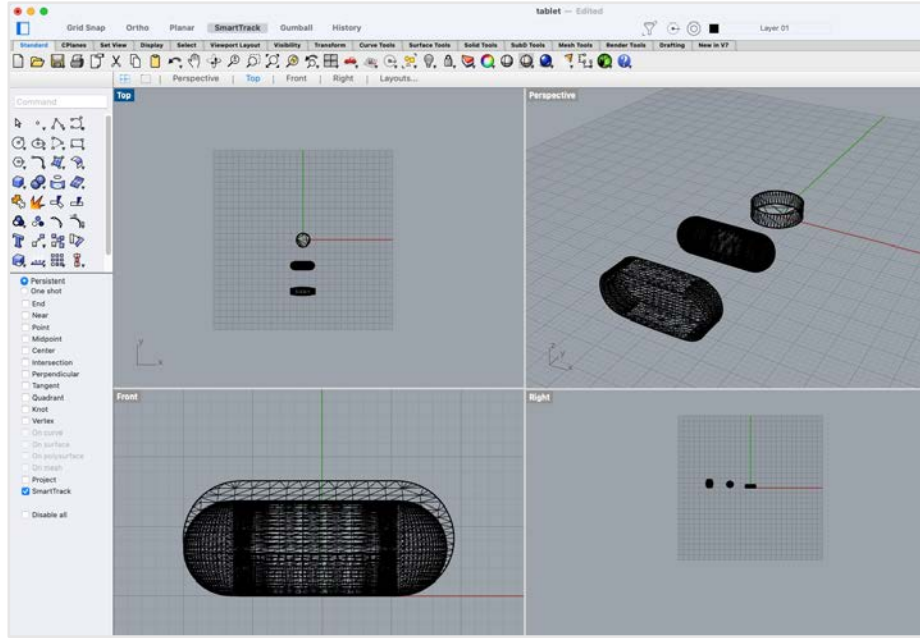
Modifiye edilmiş solvent difüzyon tekniği ile elde edilmiş ilaç yüklü PVA filamentinde, etkin madde olan olanzapin ve polimer arasındaki mikro düzeydeki etkileşimi analiz etmek için Fourier Dönüşümlü İnfrared (FTIR) spektrumu alınmıştır. Analizler, 400 – 4000 cm^{-1} dalgaboyu aralığında, FTIR (Shimadzu, IR-Prestige-21, Japonya) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.3.2.2. ¹H-NMR manyetik rezonans (¹H-NMR)

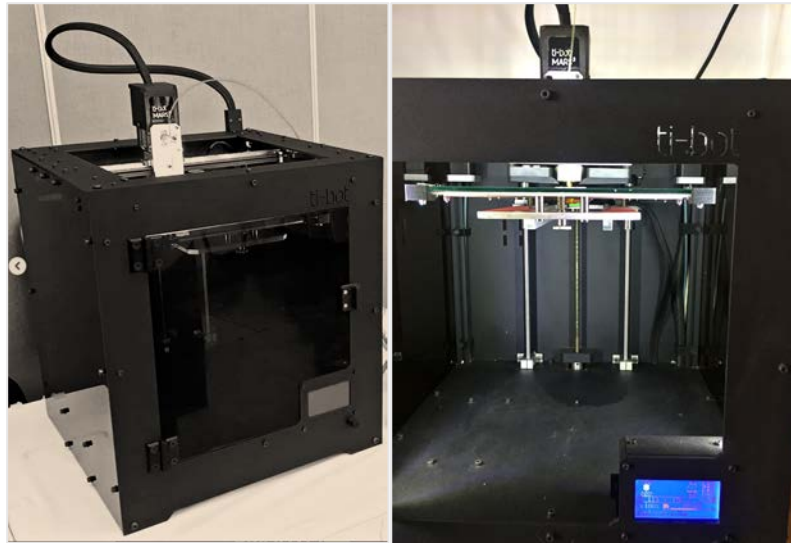
Molekül içerisinde ya da moleküller arasında gerçekleşen değişiklikleri ve formülasyona ait özelliklerin anlaşılabilmesi için, etkin madde yüklü PVA filamentinin, D-DMSO içinde çözündürülerek hazırlanan çözeltilerine ait NMR analizi (¹H-NMR), NMR (Bruker 500 MHz UltraShield NMR, USA) cihazı kullanılarak yapılmıştır.

4.4. Tabletin 3B Olarak Tasarlanması

3B yazıcıda basılacak olan tabletlerin elektronik ortamdaki çizimleri, Rhinoceros 3D® (Rhino) yazılımı ile “.stl” formatında hazırlanmıştır. Şekil 4.5’te tabletlerin tasarlanma aşamasından bir görsel sunulmuştur. Bu tasarımlar daha sonra Cura (Ultimaker®) dilimleme yazılımı ile 3B yazıcının okuyabileceği “.gcode” formatına dönüştürülüp FDM teknolojisini kullanan, Ti-bot® MARS³ (Türkiye) 3B yazıcıda basım gerçekleştirilmiştir (Bkz. Şekil 4.6).



Şekil 4.5. Tabletlerin Rhinoceros 3D® (Rhino) yazılımı ile tasarlanması



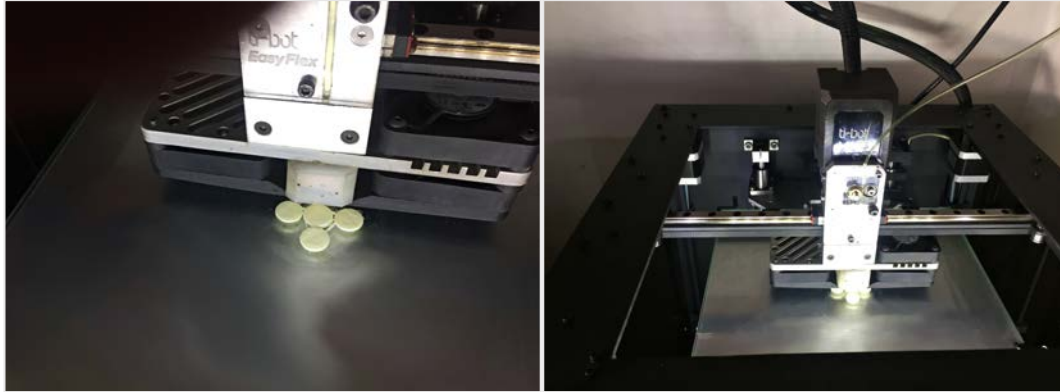
Şekil 4.6. Ti-bot® MARS³ (Türkiye) 3B yazıcı

4.5. 3B Yazıcıda Tabletın FDM Tekniği İle Basılması

Elektronik ortamda tasarlanan 3 geometrik şekilde de basım denemeleri yapıldı (Bkz. Şekil 4.7). Başarılı olunan son basım parametreleri aşağıda yer alan Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. 3B basım koşulları

Parametre	Değer
Doluluk oranı	Değişken (%50, %70, %90 ve %100)
Nozzle sıcaklığı	220°C
Tabla sıcaklığı	60°C
Katman kalınlığı	0,2 mm
Alt katman sayısı	3
Üst katman sayısı	4
Duvar sayısı	2
Soğutma fanı hızı	%70



Şekil 4.7. Tabletlerin 3B yazıcıda basılması

4.6. FDM Tekniği İle Basılmış Tabletlerin Karakterizasyonu

3B yazıcıda basılmış olan tabletlere ait karakterizasyon ve kalite kontrol çalışmaları bu bölümde incelenmiştir.

4.6.1. Morfolojik inceleme

3B yazıcı kullanılarak basılmış tabletlere ait yüzey özelliklerinin belirlenmesi için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM, Carl Zeiss SUPRA 50VP, Oberkochen, Almanya) kullanılmıştır. Numuneler, çift taraflı bir karbon bant kullanılarak sabitlenmiş ve görüntülemeler gerçekleştirilmiştir.

4.6.2. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)

3B yazıcıda basılmış tabletteki etkin madde olan olanzapin ve yardımcı maddeler arasında mikro düzeydeki etkileşimi analiz etmek için FTIR spektrumu alınmıştır. Analizler, 400 – 4000 cm^{-1} dalgaboyu aralığında, FTIR (Shimadzu, IR-Prestige-21, Japonya) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.6.3. ^1H -Nükleer manyetik rezonans (^1H -NMR)

3B yazıcıda basılmış tabletin, dötero D-DMSO içinde çözündürülerek hazırlanan çözeltisine ait NMR analizi (^1H -NMR), NMR (Bruker 500 MHz UltraShield NMR, USA) cihazı kullanılarak yapılmıştır.

4.6.4. 3B yazıcıda basılmış tabletlerde yapılan bitmiş ürün kontrolleri

3B yazıcıda basılmış tabletlerin bitmiş ürün kalite kontrol çalışmaları bu bölümde incelenmiştir.

4.6.4.1. Kalınlık-Çap-Sertlik Tayini

3B yazıcıda basılmış tabletlerin kalınlık, çap ve sertlik değerlerinin tayini Şekil 4.8’de gösterilen, USP standartlarına uygun, sertlik ölçüm cihazı (Pharma Test PTB 311E, Almanya) kullanılarak yapılmıştır.



Şekil 4.8. Sertlik ölçüm cihazı (Pharma Test PTB 311E, Almanya)

4.6.4.2. Kütle tekdüzeliği

3B yazıcıda basılmış tabletlere ait kütle tekdüzeliği belirlenirken Avrupa Farmakopesi ve Türk Farmakopesi tarafından belirtildiği üzere 20 tablet tek tek analitik terazide tartılmış ve ortalama kütle hesaplanmıştır [161]. Tabletlerin 2'den fazlasının Tablo 4.4'te gösterilen sapma yüzdesinin dışında olmaması ve hiçbir tabletin bu yüzdenin iki katından fazla sapma göstermemesi gerekmektedir [161].

Tablo 4.4. Tabletlerde kütle tekdüzeliğinin değerlendirilmesi [161]

Dozaj şekli	Ortalama kütle	Kabul edilebilir sapma yüzdesi (%)
Tablet (kaplanmamış veya film kaplı)	≤ 80 mg	10
	$80 \text{ mg} < \bar{x} < 250$ mg	7,5
	≥ 250 mg	5

\bar{x} : ortalama tablet kütlesi

4.6.4.3. Friyabilite (ufalanma-aşınma) tayini

FDM teknolojisini kullanan 3B yazıcı ile basılan tabletlerin kırılma değeri için USP 35'te yer alan kaplanmamış ve direkt basılmış tabletler için uygulanması önerilen test koşulları uygulanmıştır [162]. Bunun için tabletler öncelikle analitik terazide tartılmış ve sonrasında Şekil 4.9'da gösterilen, ufalanma-aşınma tayin aleti (Friyabilitör) (Pharma Test PTF 20E, Almanya) kullanılarak tabletlerin mekanik dayanıklılıkları belirlenmiştir. 3B yazıcıda basılmış tabletlere ait ortalama tablet ağırlığı 650 mg'dan az olduğu için, tabletler arasından rastgele seçilmiş olan 20 tanesi analitik terazide tartılmış (W_0) ve friyabilitörde 4 dakika boyunca 25 ± 1 rpm dönüş hızı ile döndürülmüş ve işlem sonunda tabletlerin ağırlığı tekrar ölçülmüştür (W_1). Kırılma değeri Denklem 4.3'te verilen denklem aracılığı ile hesaplanmıştır. Hesaplanan %kırılma değeri %1'den fazla olmamalı ve hiçbir tablet test sırasında kırılmamalıdır [162].

$$\% \text{Kırılma değeri} = \frac{(W_0 - W_1)}{W_0} \times 100 \quad (4.3)$$



Şekil 4.9. Ufalanma-aşınma tayin aleti (Friyabilitör) (Pharma Test PTF 20E, Almanya)

4.6.4.4. Dağılma (disintegrasyon) tayini

3B yazıcıda basılmış tabletlerin dağılma (disintegrasyon) testleri, $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, 0,1 N HCl ortamında, Şekil 4.10'da yer alan Dağılma testi cihazı (SOTAX DT2, SOTAX GmbH, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir . Test için her iki doluluk oranına sahip (%70 ve %90) tabletlerden altışar adet kullanılmış ve tamamen dağıldığı süreler kaydedilmiştir.



Şekil 4.10. Dağılma testi cihazı (SOTAX DT2, SOTAX GmbH, Almanya)

4.6.4.5. İçerik tekdüzeliği tayini

3 boyutlu yazıcıda basılmış tabletlerin içerik tekdüzeliği tayini, tabletleri toz etmek mümkün olmadığından, her bir tablet ayrı ayrı tartıldıktan sonra kaydedilmiş ve teker teker balon jovelere koyularak, 0,1 N HCl ortamında sürekli karıştır halde bırakıldıktan sonra tabletlerin tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Tamamen çözünme sağlandıktan sonra seyreltmeler yapılmış ve 259,4 nm dalgaboyunda UV-spektrofotometre kullanılarak miktar tayinleri gerçekleştirilmiştir.

4.6.4.6. In vitro çözünme tayini

3B basılmış tabletlere ait *in vitro* çözünme tayini, her iki doluluk oranına (%70 ve %90) sahip tabletler için ayrı ayrı 6 tablet üzerinde, USP dissolüsyon aparatı II (pedal) (PharmaTest PTWS 820D) 100 rpm dönüş hızında yapılmıştır (Bkz. Şekil 4.11). Dissolüsyon ortamı olarak 500 mL, $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, 0,1 N HCl kullanılmıştır [163-165]. Sink koşul göz önünde bulundurularak literatürde 900 mL olarak verilen ortam hacmi 500 mL'ye düşürülmüştür.



Şekil 4.11. *In vitro* çözünme testinin gerçekleştirildiği PharmaTest PTWS 820D cihazı

4.6.4.7. *Salım kinetiklerinin tayini*

Formülasyonlara ait salım kinetikleri, *in vitro* çözünme testlerinin gerçekleştirilmesinin ardından, zamana karşı elde edilen % kümülatif etkin madde miktarı verilerinden hareketle DDSolver programı kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplama için elde edilen veriler, Sıfırıncı Derece, Birinci Derece, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hopfenberg, Hixson-Crowell salım kinetiği modelleri ile kıyaslanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler için hız değişmezi (k), Akaike bilgi kriteri (AIC) ve determinasyon katsayısı (r^2) hesaplanmıştır. Hesaplanan veriler değerlendirilirken en yüksek k değeri, 1'e en yakın olan r^2 değeri ve en düşük AIC değeri kullanılmıştır [166-168].

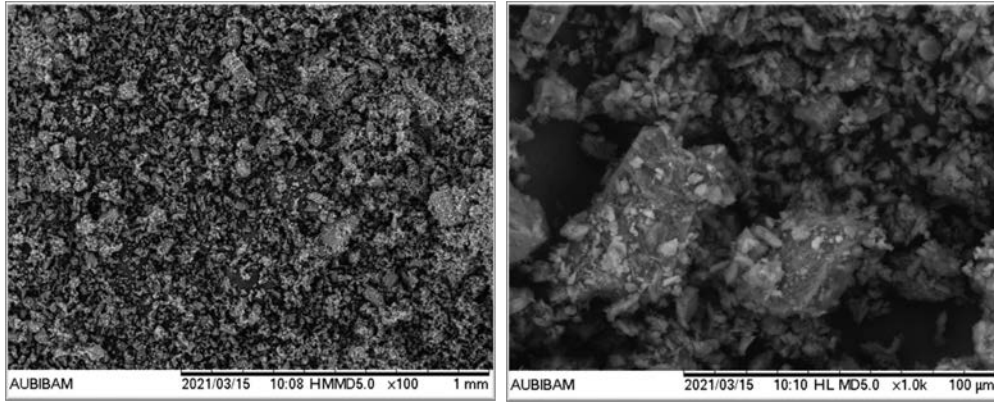
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1. Önformülasyon Çalışmaları

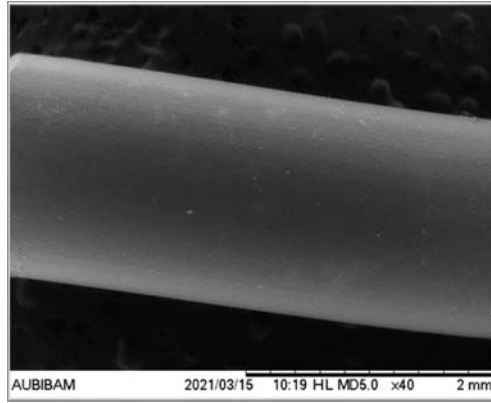
5.1.1. Olanzapin ve PVA filament/polimeri ile yapılan karakterizasyon çalışmaları

5.1.1.1. Morfolojik inceleme

Etkin madde olan olanzapine ait SEM görüntüleri Şekil 5.1’de ve polimer olarak kullanılan PVA filamentine ait SEM görüntüleri Şekil 5.2’de gösterilmiştir.



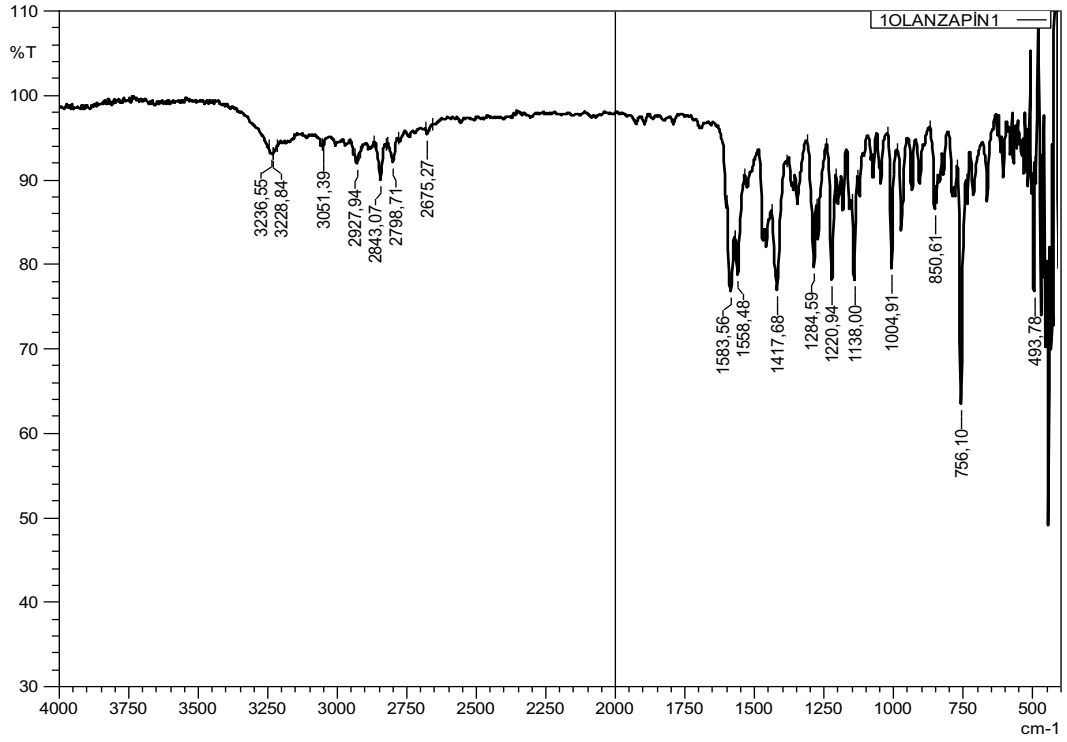
Şekil 5.1. Olanzapine ait SEM görüntüleri



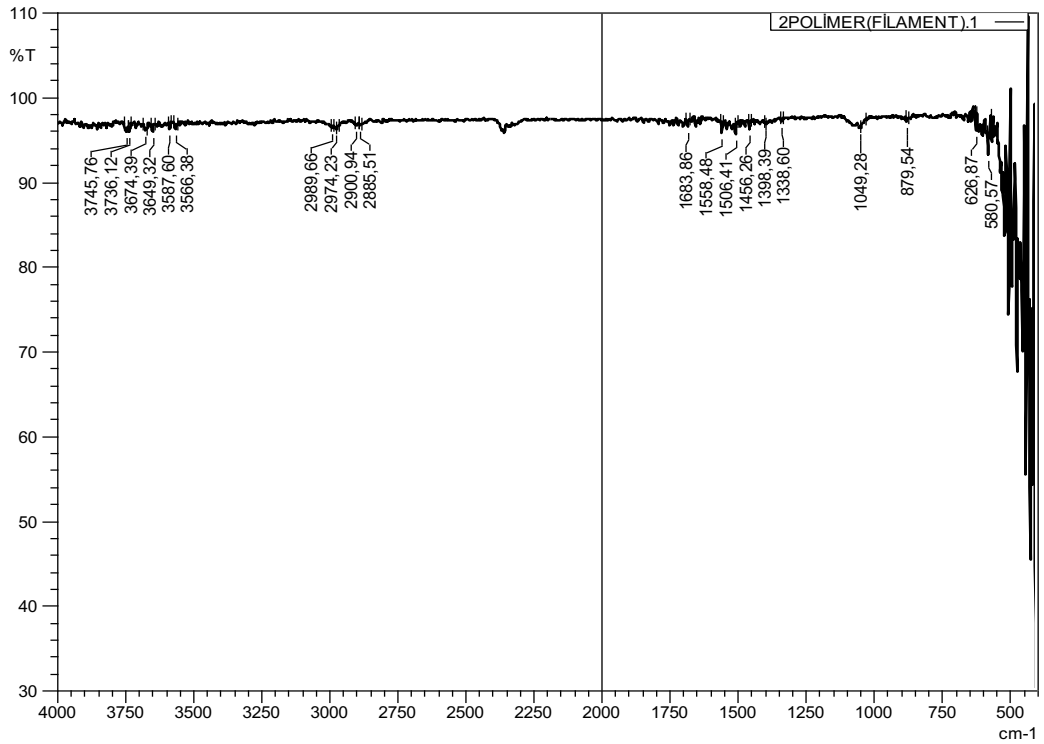
Şekil 5.2. PVA filamentine ait SEM görüntüleri

5.1.1.2. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)

Etkin madde olan olanzapine ait FTIR spektrumu Şekil 5.3’te ve polimer olarak kullanılan PVA filamentine ait FTIR spektrumu Şekil 5.4’te gösterilmiştir.



Şekil 5.3. Olanzapine ait FTIR spektrumu



Şekil 5.4. PVA filamentine ait FTIR spektrumu

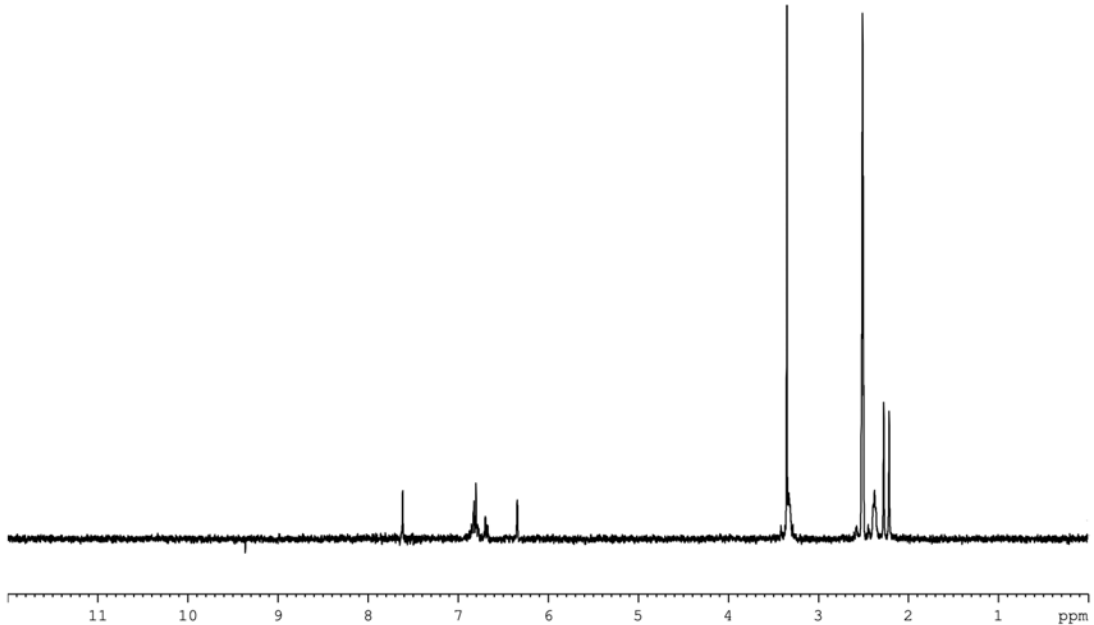
3236,55 ve 3228,84 cm^{-1} 'de görülen titreşimler olanzapinin yapısında bulunan ($=\text{C}-\text{H}$) bağlarını göstermektedir. 3051,39 cm^{-1} 'de görülen titreşimler ise aromatik benzene

bağlı olan -H bağlarını göstermektedir. 2927,94 , 2843,07 , 2798,71 ve 2675,27 cm^{-1} 'de görülen titreşimler $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}$ gruplarına ait titreşimler olarak karşımıza çıkmaktadır. 1583,56 ve 1417,68 cm^{-1} 'de görülen titreşimler $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ bağlarına ait titreşimlerdir. 756,10 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli titreşim, olanzapinin yapısında bulunan orto di sübstitüe benzen varlığı sebebiyle görülmüştür. 1250 ve 600 cm^{-1} 'aralığında görülen titreşimler olanzapin molekülüne ait parmak izi (iskelet) titreşimleridir. Ve literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir [153, 169].

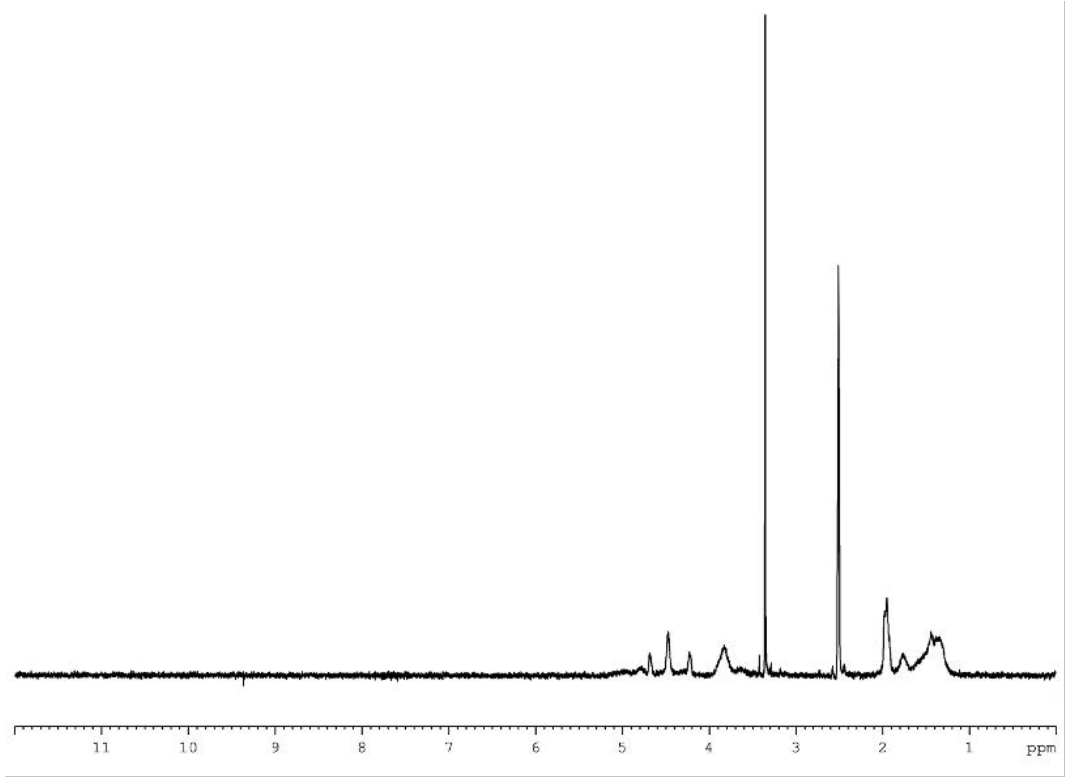
3300-3750 cm^{-1} aralığında görülen titreşimler PVA polimerinde bulunan $-\text{OH}$ grubuna bağlı olarak ortaya çıkmıştır. 3000-2700 cm^{-1} 'de görülen titreşimler PVA polimerinin yapısında bulunan $-\text{CH}$ ve $-\text{CH}_2$ grupları sebebiyle oluşmuştur. 1250 ve 600 cm^{-1} 'aralığında görülen titreşimler PVA polimerine ait parmak izi (iskelet) titreşimleridir. Ve literatür ile uyumludur [170, 171].

5.1.1.3. ^1H -Nükleer manyetik rezonans (^1H -NMR)

Etkin madde olan olanzapine ait ve polimer olarak kullanılan PVA filamentine ait ^1H -NMR spektrumları Şekil 5.5 ve Şekil 5.6'da gösterilmiştir.



Şekil 5.5. Olanzapine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.6. PVA filamentine ait ^1H -NMR spektrumu

Saf etkin madde olan olanzapine ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 6,5-7,5 ppm arasında yer alan olanzapine karakteristik piklerin aromatik halkaya bağlı olan protonlardan geldiği, 6,39 ppm'de ve 7,65 ppm'de yer alan tekli piklerin de yine aromatik halkalara bağlı olan yalnız protonlardan kaynaklandığı görülmüştür. 2-2,5 ppm arasında görülen piklerin $-\text{CH}_2$ ve $-\text{CH}_3$ 'lerde yer alan protonlardan kaynaklandığı literatür çalışmaları ile desteklenmiştir. 2,52 ppm'de yer alan çok şiddetli pikin çözücü olarak kullanılan DMSO'dan, 3,45 ppm'de yer alan diğer çok şiddetli pikin ise su kaynaklı olduğu düşünülmüş ve literatür çalışmaları ile desteklenmiştir [153, 172].

PVA polimerine ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 4,2-4,6 ppm arasında gelen piklerin $-\text{OH}$ grubuna bağlı protondan kaynaklandığı, 3,8 ppm'de yer alan pikin ise $-\text{CH}_2$ de yer alan 2 protondan kaynaklandığı, 2 ppm'de görülen piklerin rezidüel asetat grubuna bağlı olan $-\text{CH}_3$ 'ten geldiği, 1,4 ppm'de gelen piklerin ise $-\text{CH}_2$ fonksiyonel grubuna bağlı protonlardan kaynaklandığı görülmüştür. 2,52 ppm'de yer alan çok şiddetli pikin çözücü olarak kullanılan DMSO'dan, 3,45 ppm'de yer alan diğer çok şiddetli pikin ise su kaynaklı olduğu düşünülmüş ve literatür çalışmaları ile uyumlu olduğu görülmüştür [173, 174].

5.2. Analitik Yöntem Geliştirilmesi ve Validasyon Çalışmaları

Etkin madde olan olanzapinin analitik miktar tayini için UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi (Shimadzu, UV VIS 160, Japonya) cihazında, kuvars küvet (Quartz Suprasil, Hellma, 100-QS, 10 mm) ile okumalar yapılmıştır. Standart çözeltileri ve numuneleri hazırlarken tüm çözeltiler 0,1 N hidroklorik asit (HCl) ortamında hazırlanmıştır.

Her seferinde numunelerin ve standart çözeltilerin absorbans spektrumları alınmış ve λ_{\max} kontrol edilmiştir. Buna bağlı olarak tüm okumalar 254,9 nm dalgaboyunda yapılmıştır.

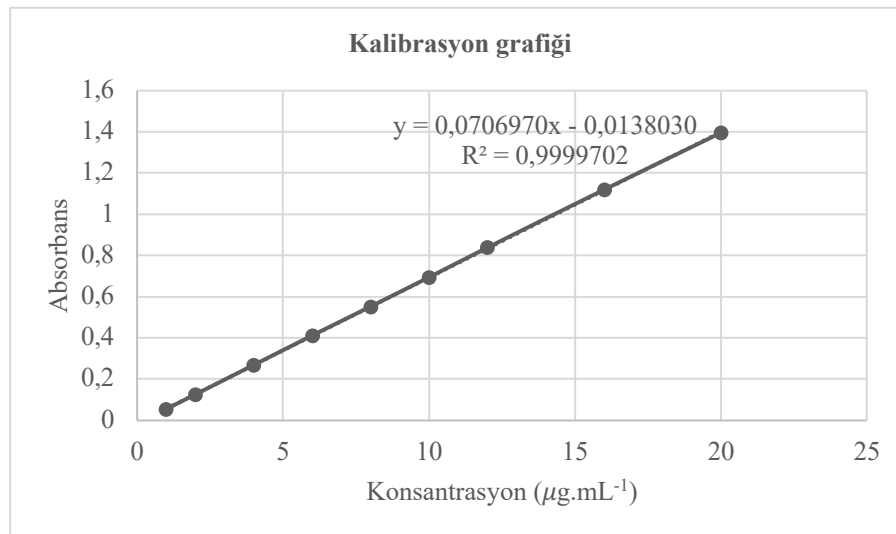
5.2.1. Analitik miktar tayini için validasyon çalışmaları

Etkin maddenin miktar tayininde kullanılan analitik yöntemin güvenilirliğinin gösterilmesi için gerçekleştirilen validasyon çalışmaları aşağıdaki başlıklarda değerlendirilmiştir.

5.2.1.1. Doğrusallık ve çalışma aralığı

Analitik miktar tayini yönteminin doğrusallığını göstermek için analitik miktar tayini yöntemine ait kalibrasyon grafiği, doğru denklemi ve regresyon katsayısı elde edilmiştir ve Şekil 5.7’de gösterilmiştir.

Elde edilen kalibrasyon grafiğinde hesaplanan regresyon değerinin (R^2) 0,9999702 olması analitik yöntemin ilgili çalışma aralığındaki doğrusallığını kanıtlamıştır.



Şekil 5.7. Olanzapine ait kalibrasyon grafiği ($\bar{x} \pm SH$, $n=6$)

5.2.1.2. Kesinlik

Kesinlik çalışmalarına ait sonuçlar 5.2.1.2.1. ve 5.2.1.2.2. numaralı başlıklar altında verilmiştir.

5.2.1.2.1. Tekrarlanabilirlik

Kesinlik çalışmalarından tekrarlanabilirlik parametresinin değerlendirilmesi için 3 farklı konsantrasyonda (çalışma aralığında yer alan en düşük, orta ve en yüksek konsantrasyonlar) aynı gün içerisinde 6 seri standart çözelti hazırlanmış ve ölçümleri yapılmıştır. Yapılan ölçüm sonuçları Tablo 5.1'de verilmiştir.

Kesinlik için kabul edilebilirlik sınırı varyasyon katsayısının % 2'den düşük olmasıdır. En düşük, orta ve en yüksek konsantrasyonlarda yapılan tekrarlanabilirlik çalışmalarına ait varyasyon katsayıları sırasıyla %1,3919, %0,2300 ve %0,2931 olarak hesaplanmıştır. Her birinin %2'den küçük olması, yöntemin tekrarlanabilir olduğunu göstermektedir.

Tablo 5.1. Kesinlik - Tekrarlanabilirlik çalışması sonuçları

Derişim ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	1	10	20
	1,0015	10,0118	19,8425
	1,0156	10,0542	19,8849
Hesaplanan derişim	0,9732	10,0401	19,9839
($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	1,0015	10,0684	19,9698
	1,0015	10,0259	19,9698
	1,0015	10,0684	19,9698
Ortalama	0,9991	10,0448	19,9368
Standart sapma	0,0139	0,0231	0,0584
Varyans	0,0002	0,0005	0,0034
Varyasyon katsayısı	1,3919	0,2300	0,2931

5.2.1.2.2. Ara kesinlik

Kesinlik çalışmalarından ara kesinlik parametresinin değerlendirilmesi için 3 farklı konsantrasyonda (çalışma aralığında yer alan en düşük, orta ve en yüksek konsantrasyonlar) farklı günlerde 6 seri standart çözelti hazırlanmış ve ölçümleri yapılmıştır. Yapılan ölçüm sonuçları Tablo 5.2'de verilmiştir.

Kesinlik için kabul edilebilirlik sınırı varyasyon katsayısının %2'den düşük olmasıdır. En düşük, orta ve en yüksek konsantrasyonlarda yapılan ara kesinlik çalışmalarına ait varyasyon katsayıları hesaplanmış ve aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 5.2’de de görüldüğü üzere her birinin %2’den küçük olması, yöntemin tekrarlanabilir olduğunu göstermektedir.

Tablo 5.2. Kesinlik – Ara kesinlik çalışması sonuçları

Derişim ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	1. gün	2.gün	3. gün
1	1,0015	1,0015	1,0015
	1,0156	0,9874	0,9874
	0,9732	0,9732	1,0015
	1,0015	0,9874	1,0156
	1,0015	1,0156	1,0015
	1,0015	1,0156	1,0298
Ortalama	0,9991	0,9968	1,0062
Standart sapma	0,0139	0,0171	0,0146
Varyans	0,0002	0,0003	0,0002
Varyasyon katsayısı	1,3919	1,7186	1,4519
10	10,0118	10,0684	10,1108
	10,0542	10,1249	10,0825
	10,0401	10,1674	10,1108
	10,0684	10,1957	10,1249
	10,0259	10,1815	10,1391
	10,0684	10,1249	10,0967
Ortalama	10,0448	10,1438	10,1108
Standart sapma	0,0231	0,0471	0,0200
Varyans	0,0005	0,0022	0,0004
Varyasyon katsayısı	0,2300	0,4639	0,1978
20	19,8425	20,1537	20,3092
	19,8849	20,2385	20,2810
	19,9839	20,3092	20,3092
	19,9698	19,9981	20,3234
	19,9698	19,8990	20,3234
	19,9698	19,8708	20,3234
Ortalama	19,9368	20,0782	20,3116
Standart sapma	0,0584	0,1824	0,0165
Varyans	0,0034	0,0333	0,0003
Varyasyon katsayısı	0,2931	0,9084	0,0814

5.2.1.3. Doğruluk

Doğruluk değerinin hesaplanması için 3 farklı konsantrasyonda (çalışma aralığında yer alan en düşük, orta ve en yüksek konsantrasyonlar) 6 seri standart çözelti hazırlanmış ve ölçümleri yapılmıştır. Yapılan çalışma sonrasında Tablo 5.3’te yer alan sonuçlar elde edilmiştir.

% geri kazanım şeklinde de ifade edilen doğruluk değerinin kabul aralığı % ± 2 olarak belirtilmektedir [155, 156]. Yüzde geri kazanım sonuçlarına göre hiçbir konsantrasyonda bu sınırlar dışına çıkmadığı görülmüş ve yöntemin doğruluğu kanıtlanmıştır.

Tablo 5.3. Hazırlanan serilere ait yüzde geri kazanım sonuçları

Derişim	Yüzde geri kazanım ($\bar{x} \pm SS$, n=6)	Standart hata
1	% 99,9142 \pm 1,3907	0,5678
10	% 100,4479 \pm 0,2310	0,0943
20	% 99,6838 \pm 0,2922	0,1193

\bar{x} : ortalama, SS: Standart sapma

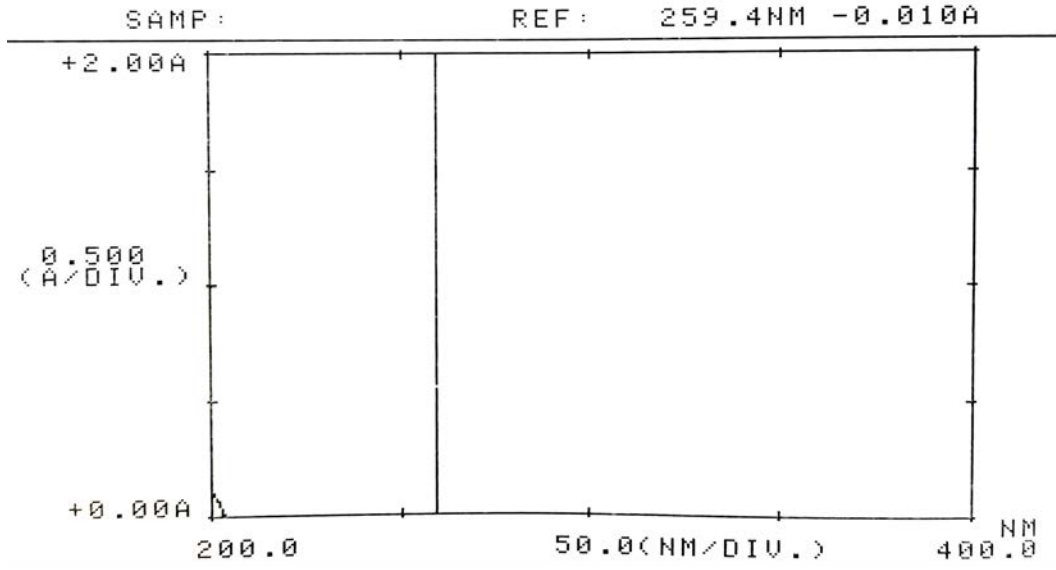
5.2.1.4. Duyarlılık

Analitik yönteme ait duyarlılığın ifade edilmesinde, tespit edilme limiti (Limit of Detection (LOD)) ve alt tayin limiti (Limit of Quantification (LOQ)) değerlerinden faydalanılmaktadır. LOD ve LOQ değerlerinin hesaplanırken dördüncü bölümde yer alan denklemler (4.1) ve (4.2) kullanılmıştır [155].

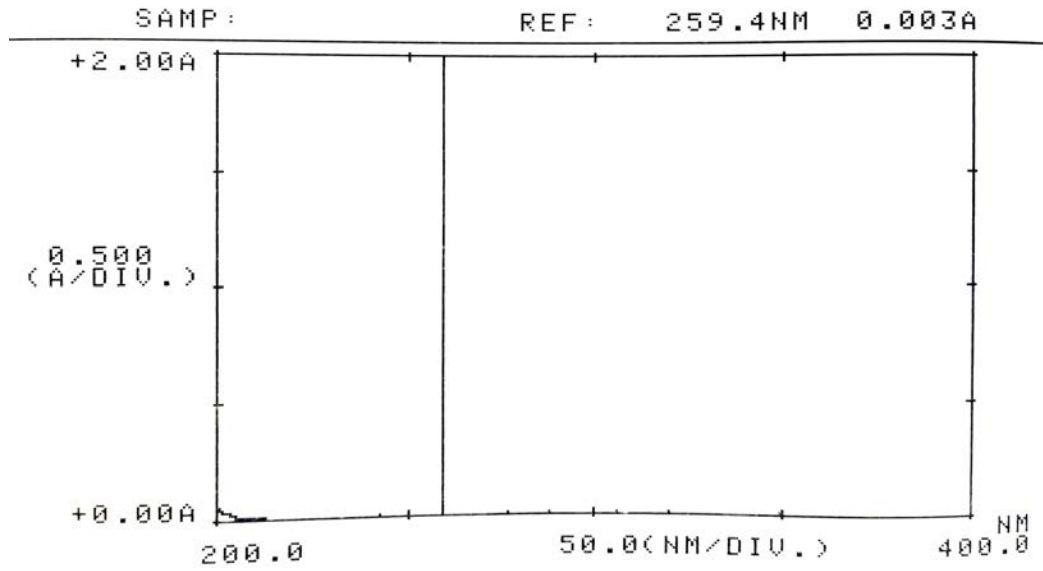
Hesaplamalar sonucunda LOD değeri 0,097 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ve LOQ değeri 0,294 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre LOQ değerinin LOD değerinden büyük olması ve her ikisinin de çalışma aralığının altında olması analitik metodun yeterince duyarlı olduğunu göstermiştir.

5.2.1.5. Seçicilik

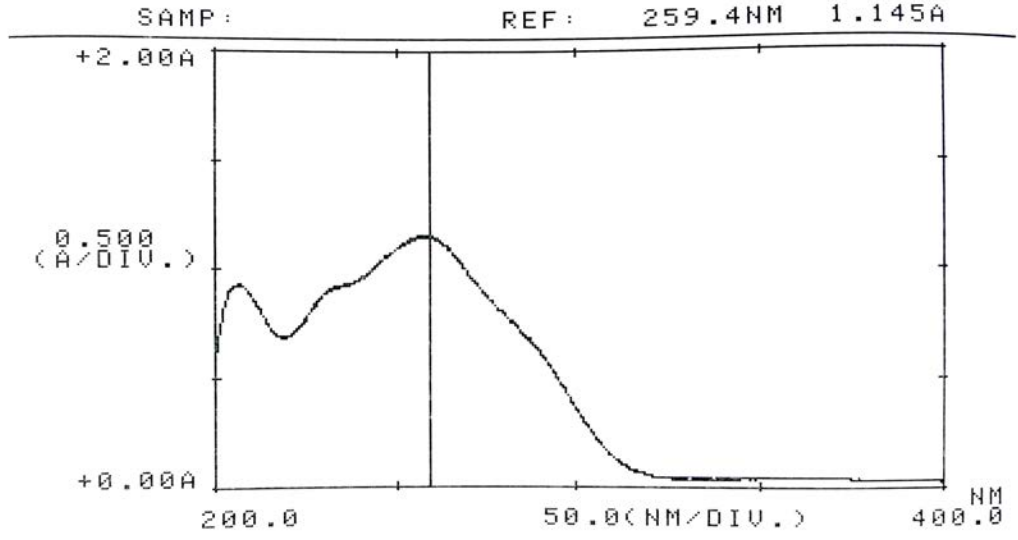
Çalışmamızda, çalışma sırasında çözücü olarak kullanılan 0,1 N HCl, polimer olarak kullanılan PVA filament ve etkin madde içermeyen plasebo formülasyon analitik yöntem seçiciliğinin gösterilmesi için kullanılmıştır. Elde edilen spektrumlar Şekil 5.8, Şekil 5.9, Şekil 5.10 ve Şekil 5.11’de gösterilmiştir.



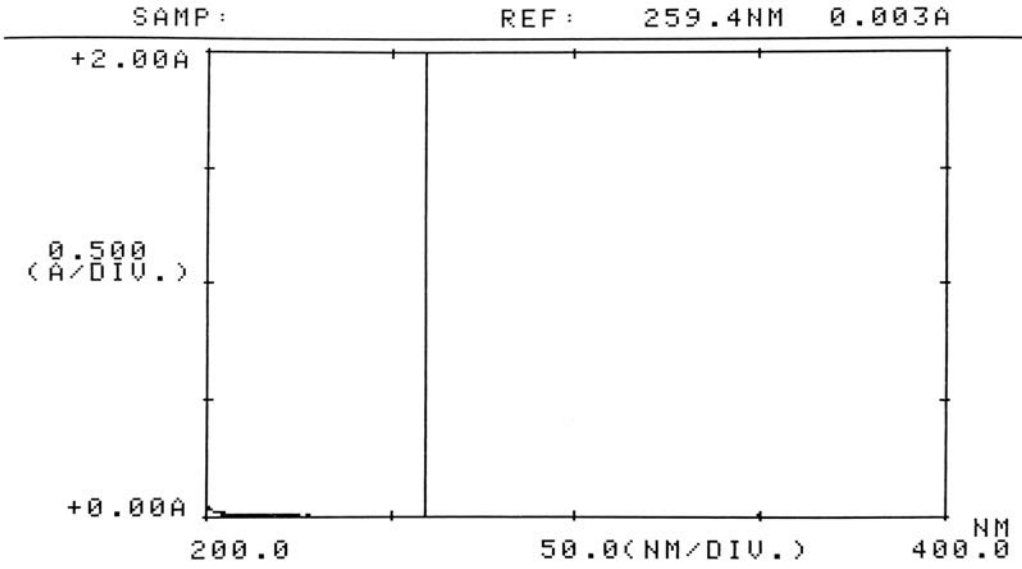
Şekil 5.8. 0,1 N HCl ortamına ait UV absorbans spektrumu



Şekil 5.9. Derişik olarak 0,1 N HCl ortamında hazırlanan PVA polimerine ait UV absorbans spektrumu



Şekil 5.10. 0,1 N HCl ortamında hazırlanan olanzapine ait UV absorbans spektrumu



Şekil 5.11. Plasebo (etkin madde içermeyen) formülasyona ait UV absorbans spektrumu

Spektrumlara bakıldığında etkin maddenin miktar tayininin yapıldığı 259,4 nm dalgaboyunda hiçbir yardımcı maddenin absorbans vermediği yani girişim yapmadığı görülmüştür.

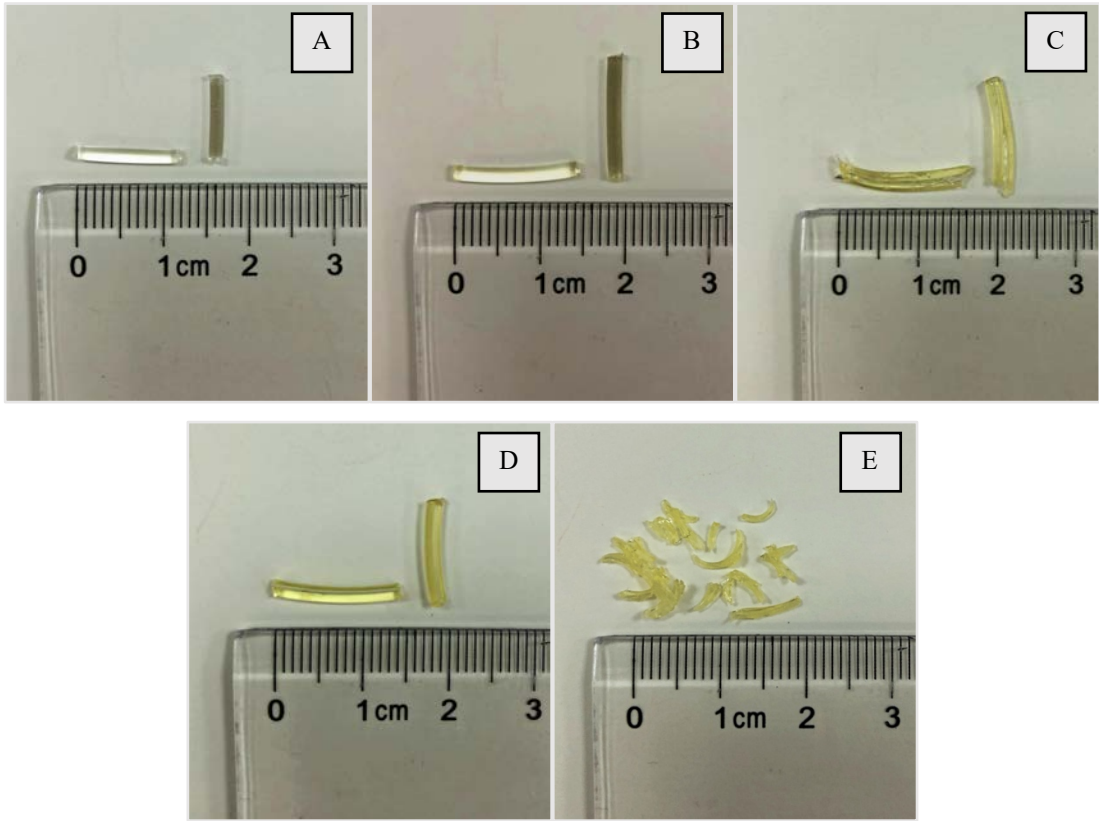
5.3. Formülasyon Çalışmaları/Hazırlanması

5.3.1. İlaç yüklü filamentin hazırlanması

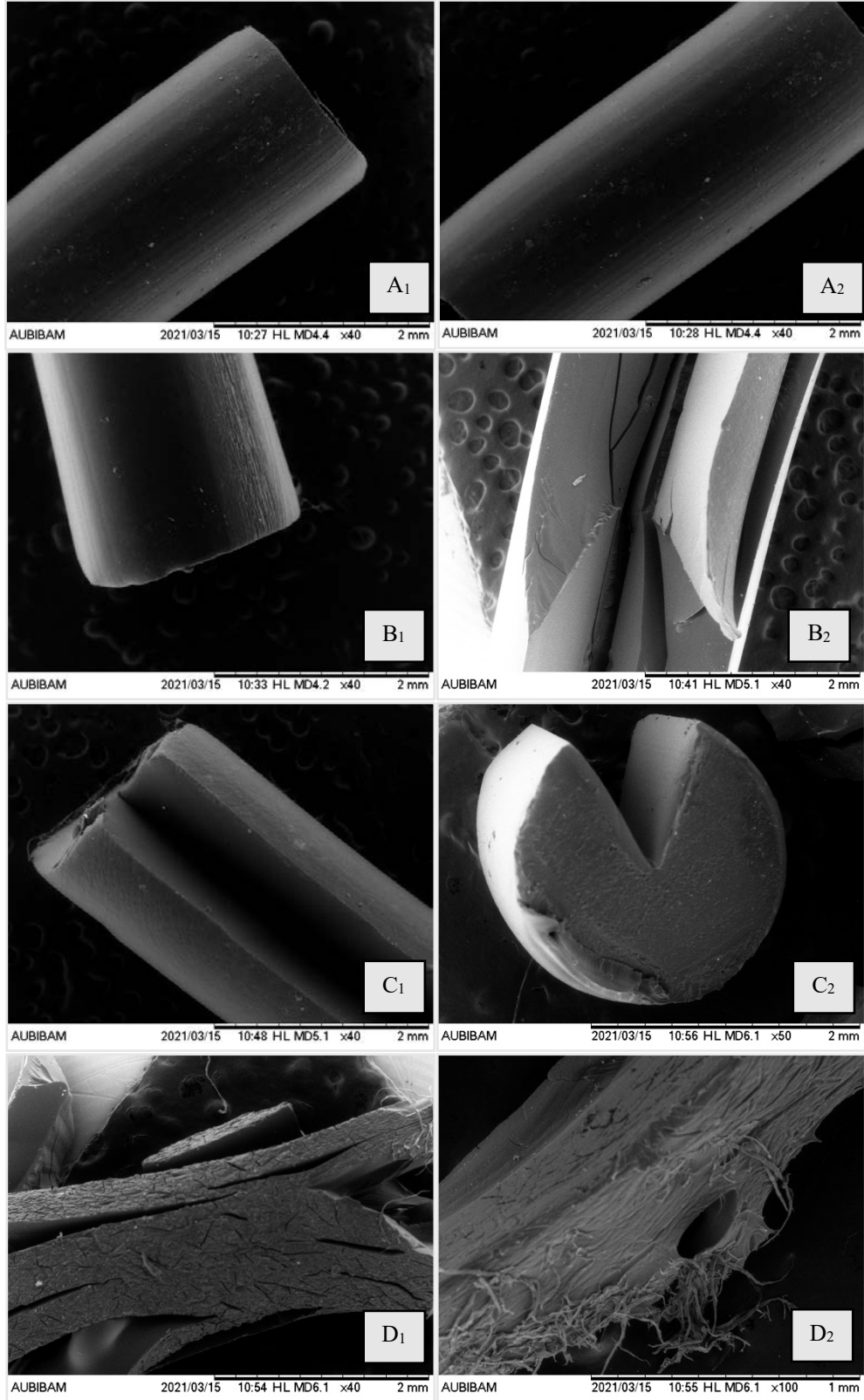
Bu bölümde modifiye edilmiş solvent tekniği ile hazırlanan filamentlere ait iyileştirme ve karakterizasyon çalışmalarına ait bulgular incelenmiştir.

5.3.1.1. Uygun solvent seçimi

%100 EtOH, %90 EtOH, %100 MeOH ve %90 MeOH ortamlarında hazırlanan ilaç yüklü PVA filamentlerine ait görseller Şekil 5.12’de ve SEM görüntüleri Şekil 5.13’te gösterilmiştir.



Şekil 5.12. Farklı solventler kullanılarak hazırlanan ilaç yüklü filamentlerin görselleri (A:Orijinal PVA filamenti, B:%100 EtOH'lü ortam, C:%90 EtOH'lü ortam, D:%100 MeOH'lü ortam, E:%90 MeOH'lü ortam)

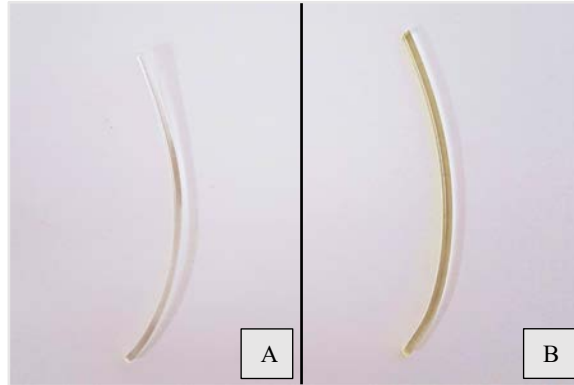


Şekil 5.13. Farklı solventler kullanılarak hazırlanan ilaç yüklü filamentlerin SEM görüntüleri (A₁ ve A₂:%100 EtOH'lü ortam, B₁ ve B₂:%90 EtOH'lü ortam, C₁ ve C₂:%100 MeOH'lü ortam, D₁ ve D₂:%90 MeOH'lü ortam)

Filamentlere ait fotoğraflar ve SEM görüntüleri tek tek incelendiğinde %100 EtOH'lü ortamda hazırlanan filamentlerin orijinal filament ile çok benzer olduğu, sadece ilacın toz halinin de sarı olması sebebiyle ilaç yüklenmesine bağlı olarak renginin şeffaftan sarıya döndüğü görülmektedir. İlaçlı ortamda hazırlanan tüm filamentlerde aynı renk değişiminin olduğu görülmektedir. Filamentlerin renginin şeffaftan sarıya dönmesi tüm filamentler için ilaç yüklenmesinin gerçekleştiğinin bir kanıtı olarak kabul edilmiştir. %90 EtOH'lü ortamda hazırlanan filamentlere ait görüntülere ve görsellere bakıldığında filament bütünlüğü bozulmamasına rağmen üzerinde düzensiz yarıklar oluştuğu görülmektedir. Bu sebeple basım için kullanımının uygun olmadığı düşünülmüştür. %100 MeOH'lü ortamda hazırlanan filamentlerde ise tam merkezden yüzeye doğru, tüm filament boyunca kusursuz bir yarıklık olduğu gözlemlenmiştir. Filament bütünlüğü ile ilgili bir sorun olmayacağı düşünülmüş ve basım denemeleri yapılmasına karar verilmiştir. %90 MeOH'lü ortamda hazırlanan filamentlere bakıldığında ise filament bütünlüğünün tamamen bozulduğu ve kullanılamayacağı görülmüştür.

5.3.1.2. İlaç yükleme etkinliği

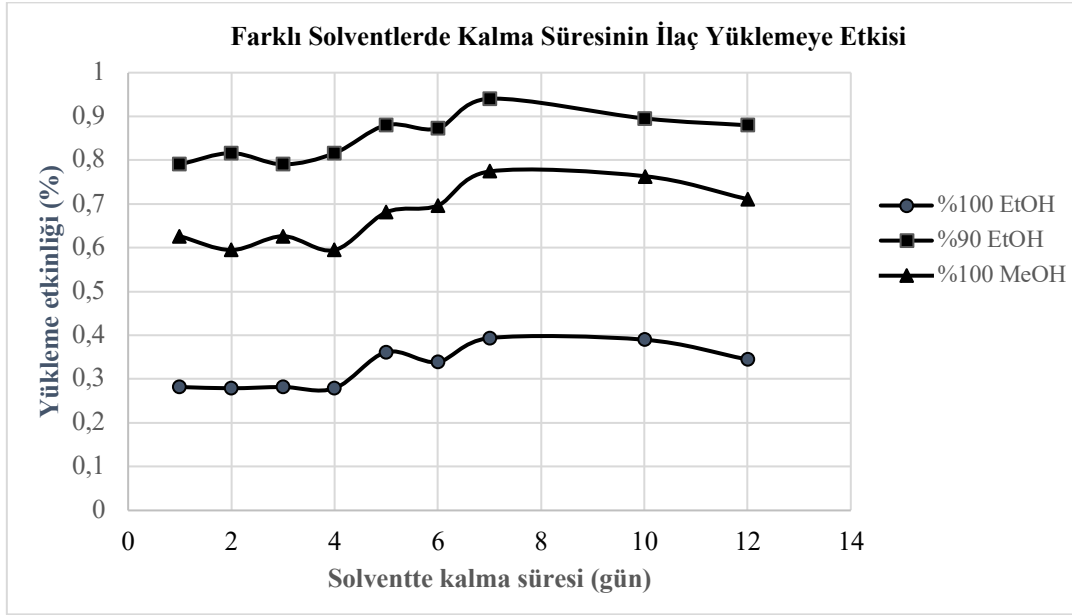
Yapılan optimizasyon çalışmaları sonrasında etkin maddenin PVA filamentine içerisine başarılı bir şekilde yüklendiği Şekil 5.14'te gözle görülebilir şekilde anlaşılmaktadır.



Şekil 5.14. Orijinal ve etkin madde yüklenmiş filament
(A: Orijinal PVA filament, B: Olanzapin yüklü PVA filament)

5.3.1.2.1. Farklı solventlerde kalma süresinin ilaç yüklemeye olan etkisi

PVA filamentine içerisinde ilaç yüklemek amacıyla modifiye edilmiş solvent difüzyon yönteminin kullanıldığı 3 farklı solvent (%100 EtOH, %90 EtOH ve %100 MeOH) ortamında ilaç yükleme etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmada elde edilen bulgular aşağıdaki grafikte yer almaktadır (Bkz. Şekil 5.15).



Şekil 5.15. Farklı solventlerde kalma süresinin ilaç yükleme etkinliği üzerine etkisi

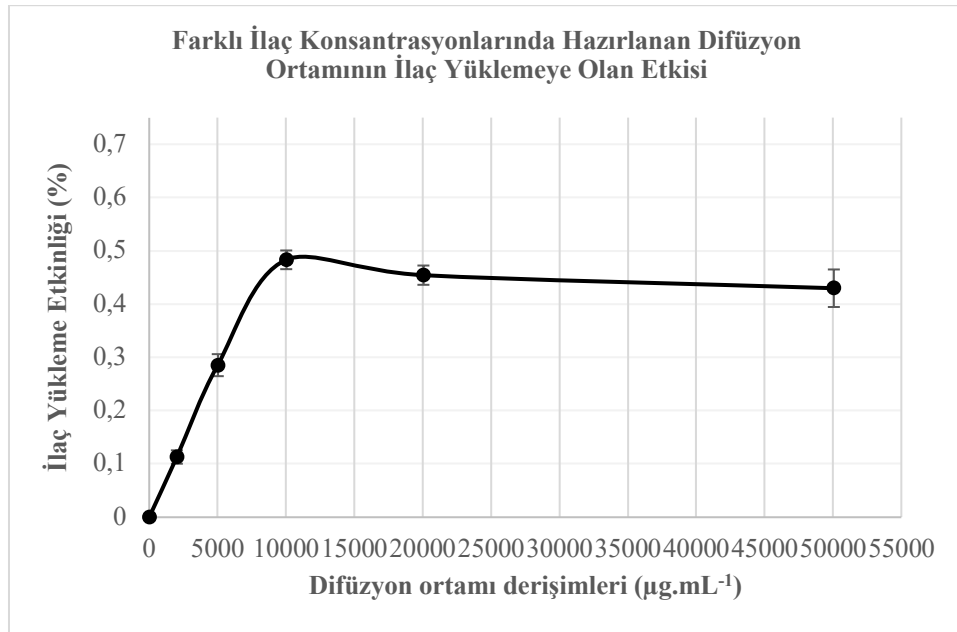
Filament içerisinde ilaç yüklemek için 3 solvent ortamında yapılan ilaç yükleme etkinliği çalışmaları sonucunda en iyi yüklenme oranının yüksekte düşüğe doğru sırasıyla %90 EtOH'lü ortam > %100 MeOH'lü ortam > %100 EtOH'lü ortam şeklinde sıralandığı görülmüştür. %90 EtOH'lü solvent difüzyon ortamında hazırlanan filamentlerin üzerinde yer alan düzensiz yarıklar sayesinde, ilaç ve difüzyon ortamı arasında etkileşime giren yüzey alanının da artması sebebiyle ilaç yüklenmesinin daha yüksek oranda olduğu düşünülmüştür. %100 MeOH'lü ortamda hazırlanan filamentte de filament boyunca oluşan bir yarığın olduğu daha önceki görsellerde görülmüştür. Filament boyunca görülen bu yarığın yine solvent difüzyon ortamı ile filament arasında etkileşime giren yüzey alanını artırması sebebiyle ilaç yüklenmesinin %100 EtOH'lü ortama göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Ancak basım denemeleri yapıldığında %90 EtOH'lü ve %100 MeOH'lü ortamda hazırlanan filamentlerin basım için uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sebeple daha

sonraki çalışmalara ilaç yükleme etkinliğinin düşük olmasına rağmen %100 EtOH'lü ortamda üretilen filamentler ile devam edilmiştir.

5.3.1.2.2. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamının ilaç yüklemeye olan etkisi

PVA filamentine içerisine ilaç yüklemek amacıyla modifiye edilmiş solvent difüzyon yönteminin kullanıldığı 5 farklı ilaç konsantrasyonu ve 1 adet kontrol (ilaçsız) difüzyon ortamı hazırlandı. 24 saat boyunca bu ortamlarda tutulan filamentler difüzyon ortamından çıkarıldıktan sonra 24 saat 60 °C'lik etüvde kurutulmaya bırakılmış ve sonraki 24 saat boyunca da oda sıcaklığında desikatörde bekletilen filamentlerin içerisindeki ilaç miktarının tayini yapılarak ilaç yükleme etkinliği (%) hesaplandı. Hesaplanan yükleme etkinliği sonuçları Şekil 5.16'da verilmiştir.

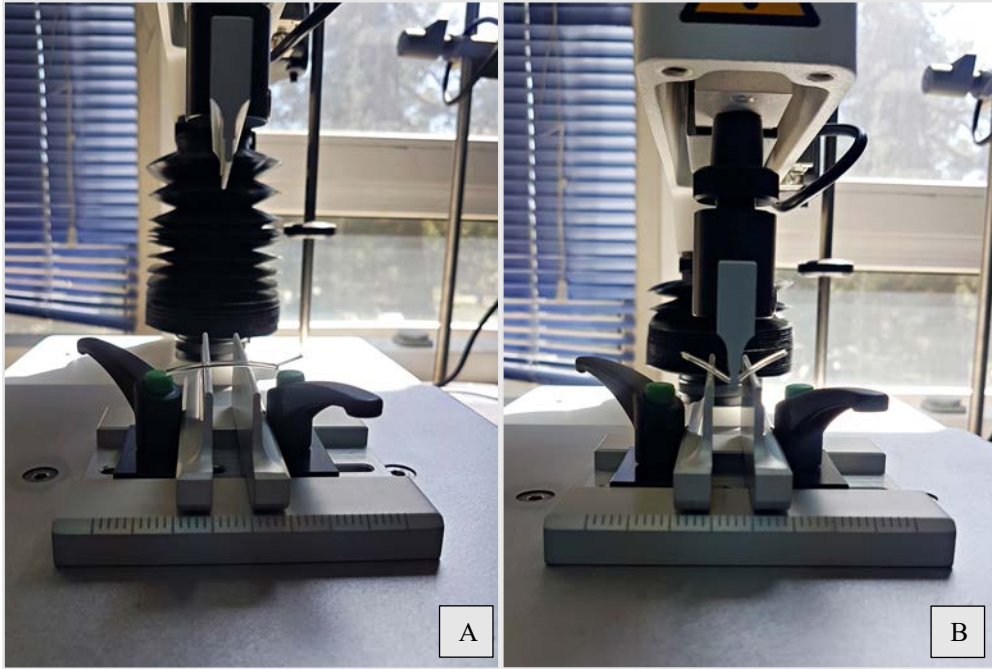


Şekil 5.16. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamının ilaç yüklemeye olan etkisi ($\bar{x} \pm SS$, $n=3$)

Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamlarının ilaç yüklemeye olan etkisi ile ilgili hesaplamalar yapıldıktan sonra elde edilen sonuçlara göre en yüksek yükleme etkinliğine 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ konsantrasyonda ulaşıldığı görülmüştür. Bu sebeple solvent difüzyon tekniği uygulanırken difüzyon ortamındaki olan zapaın konsantrasyonunun 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ olmasına karar verilmiştir.

5.3.1.3. *Filament sertliğinin belirlenmesi/optimizasyonu*

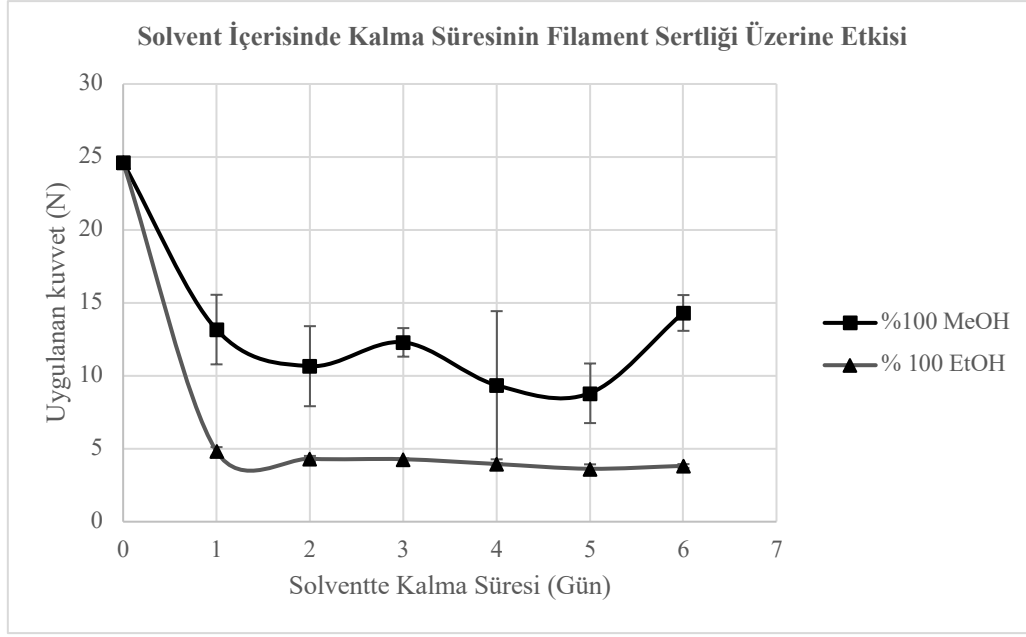
Filamentlerin FDM tekniği kullanılarak basılmasında filament sertliğinin basımı direkt olarak etkileyen bir parametre olması nedeniyle filamentlerin sertlik değerleri belirlenmiştir. Bu amaçla TA-XT plus doku analizörü kullanılarak, Şekil 5.17’de gösterilen 3 noktalı güç testi uygulanmıştır. Uygulama sırasında yapılan ölçümlerde filamentin sertliği belirlenirken, cihaz tarafından kaydedilen maksimum güç kaydedilmiş ve grafikler elde edilmiştir. Aşağıdaki başlıklarda bu sebeple yapılan çalışmaların sonuçları yer almaktadır.



Şekil 5.17. 3 noktalı güç testi uygulaması (A: Test öncesi, B: Test sonrası)

5.3.1.3.1. *Farklı solventlerin filament sertliği üzerine olan etkisi*

6 gün boyunca %100 EtOH ve %100 MeOH içerisinde, oda sıcaklığında, 150 rpm karıştırma hızında, ışıktan korunarak manyetik karıştırıcı üzerinde bırakılan düzeneklerden her 24 saatte bir (1, 2, 3, 4, 5 ve 6. gün) örnekler alındı. Filamentlerin sertlik ölçümleri TA-XT plus doku analizöründe gerçekleştirildi. Elde edilen bulgular Şekil 5.18’de gösterilmiştir.

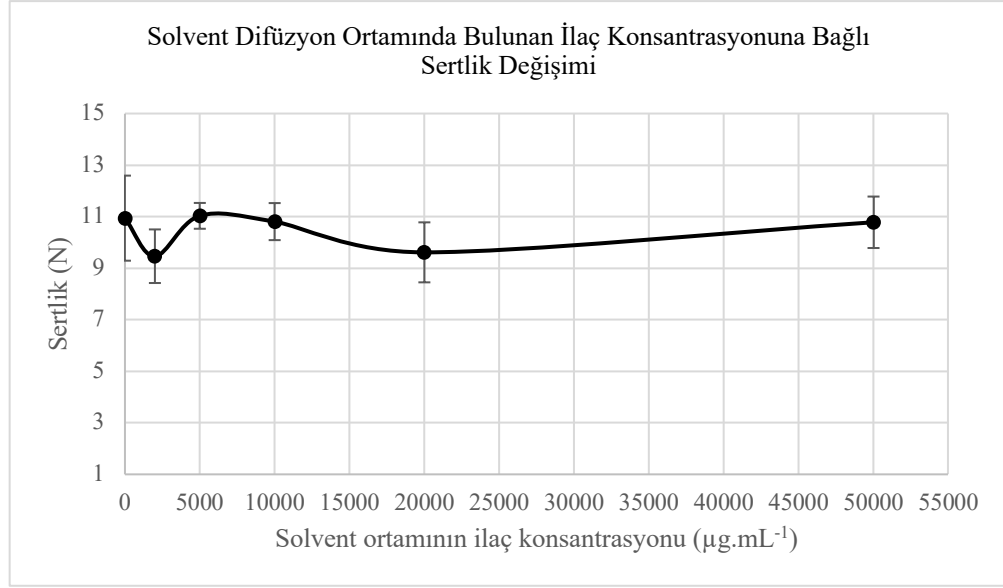


Şekil 5.18. Solvent içerisinde kalma süresinin filament sertliği üzerine etkisi ($\bar{x} \pm SS$, $n=3$)

Filament sertliğinin farklı solventlerin kullanıldığı difüzyon ortamlarında değerlendirildiği bu çalışmada %100 MeOH'lü ortamda hazırlanan filamentlerin %100 EtOH'lü ortamda hazırlanan filamentlere göre daha sert olduğu açıkça görülmektedir. Ancak %100 MeOH'lü ortamda hazırlanan filamentlere ait sertlik değerlerinin standart sapmasının çok daha fazla olduğu hesaplanmıştır. Bunun sebebinin %100 MeOH'lü ortamda hazırlanan filamentte boylu boyunca yer alan yarık olduğu düşünülmüştür. Elde edilen verilere göre %100 MeOH'lü ortamda hazırlanan filamentte fiziksel koşulların tekdüze bir şekilde sağlanamadığı görülmüştür. Bu yüzden %100 EtOH'lü ortamda hazırlanan filamentlerin kullanılmasının uygun olacağına karar verilmiştir.

5.3.1.3.2. Farklı ilaç konsantrasyonlarında hazırlanan difüzyon ortamının filament sertliği üzerine olan etkisi

%100 EtOH içerisinde 5 farklı ilaç konsantrasyonu (2.000, 5.000, 10.000, 20.000 ve 50.000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) ve 1 tane de kontrol (ilaçsız) ortamında 24 saat boyunca 150 rpm dönüş hızında karıştır halde, oda sıcaklığında ve ışıktan korunarak bırakılan filamentler, 24 saatin sonunda difüzyon ortamlarından alınarak 24 saat 60 °C'lik etüvde kurutulmaya bırakılmış ve sonraki 24 saat boyunca da oda sıcaklığında desikatörde bekletildikten sonra TA-XT plus doku analizöründe sertlik ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.19'da gösterilmiştir.



Şekil 5.19. Solvent difüzyon ortamında bulunan ilaç konsantrasyonuna bağlı sertlik değişimi ($\bar{x} \pm SS$, $n=3$)

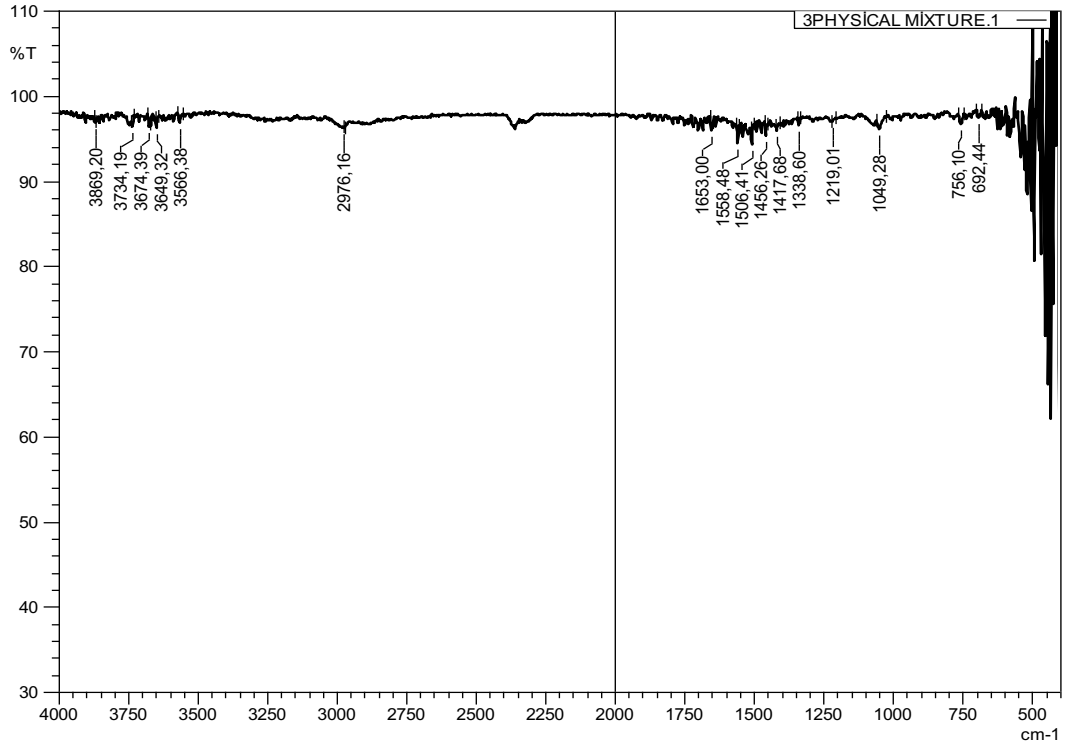
Şekil 5.19’da yer alan grafikte de görüldüğü üzere solvent ortamında bulunan ilaç konsantrasyonunun filament sertliğine anlamlı bir etki etmediği düşünülmektedir.

5.3.2. İlaç Yüklü Filamentin Karakterizasyonu

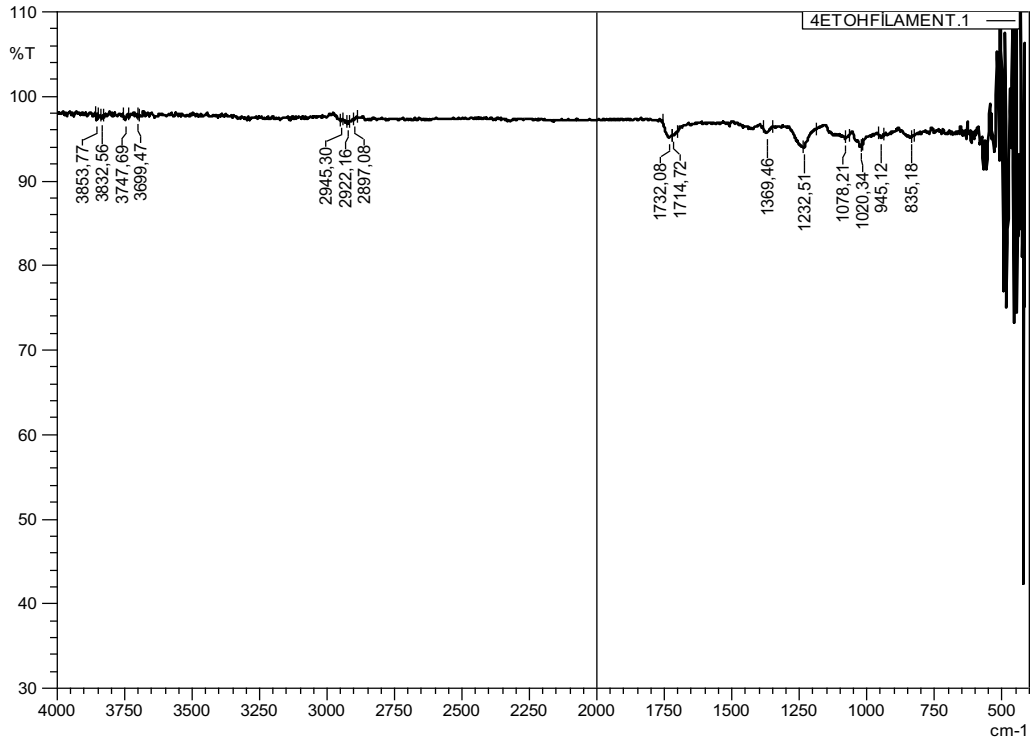
Modifiye edilmiş solvent difüzyon tekniği kullanılarak üretilen etkin madde yüklü filamente ait karakterizasyon çalışmalarında elde edilen bulgular bu bölümde gösterilmiştir. Değerlendirmelerin yapılması için etkin madde yüklü PVA filament ve fiziksel karışım, birbirleriyle ve önformülasyon aşamasında yapılan çalışmalarla kıyaslanmıştır.

5.3.2.1. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)

Etkin madde yüklü PVA filamentine ve fiziksel karışıma ait termogramlar Şekil 5.20 ve Şekil 5.21’de gösterilmiştir.



Şekil 5.20. Fiziksel karışıma ait FTIR spektrumu



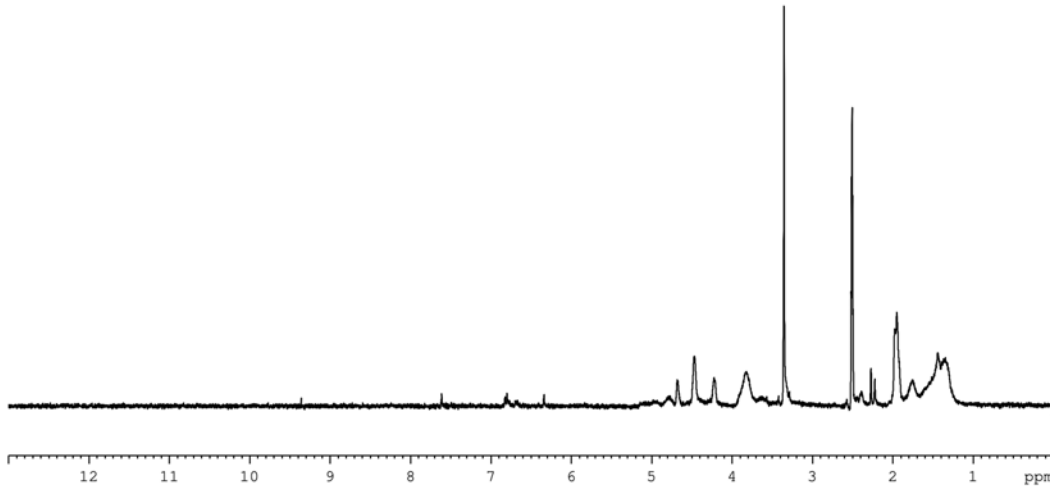
Şekil 5.21. Etkin madde yüklü PVA filamentine ait FTIR spektrumu

Fiziksel karışıma ait FTIR spektrumu incelendiğinde 3300-3750 cm^{-1} aralığında görülen titreşimler PVA polimerinde bulunan -OH grubuna bağlı olarak ortaya çıkmıştır. 1653,00 ve 1417,68 cm^{-1} 'de görülen titreşimler C=C ve C=N bağlarına ait titreşimlerdir. Saf olanzapine ait 756,10 cm^{-1} 'de görülen titreşim, olanzapinin yapısında bulunan orto di sübstitüe benzen varlığı sebebiyle görülmüştür. Fiziksel karışıma ait FTIR sonuçlarında, saf olanzapin ve pva filamentinin her ikisine de ait karakteristik piklerin var olduğu görülmüştür [169, 171].

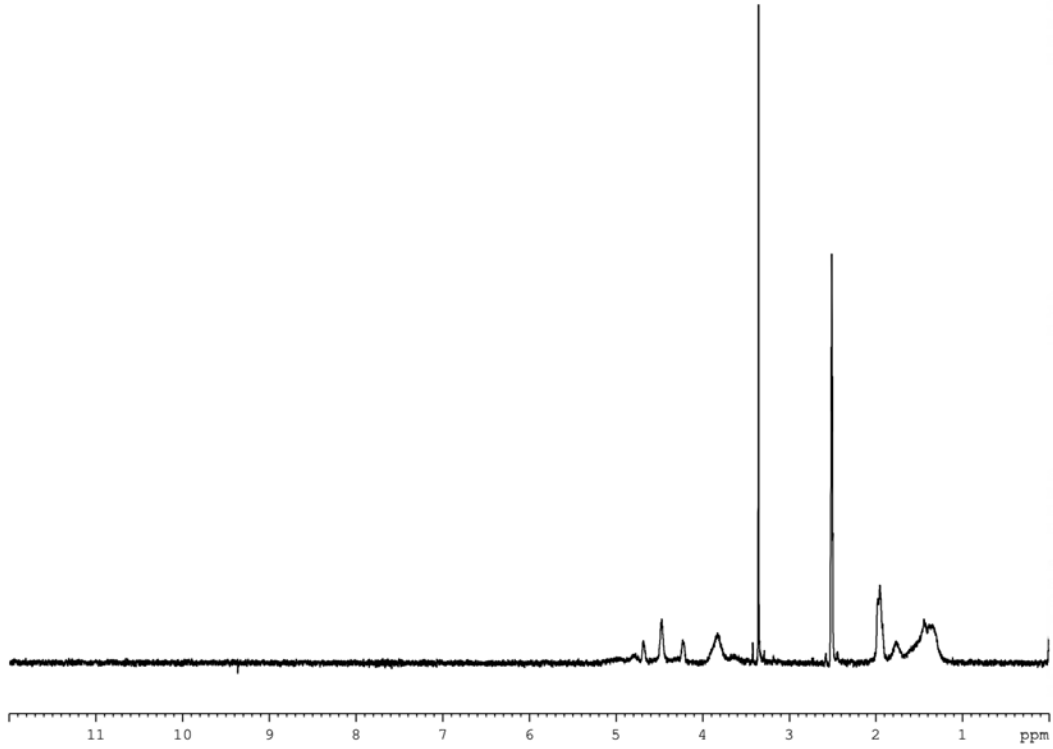
EtOH'lü ortamda tutulan, etkin madde yüklü PVA filamentine ait FTIR spektrumu incelendiğinde 3000-2700 cm^{-1} 'de görülen titreşimler PVA polimerinin yapısında bulunan -CH ve -CH₂ grupları sebebiyle oluşmuştur. Etkin madde yüklü filamentte ait FTIR spektrumunda, olanzapine ait karakteristik piklerin zayıfladığı görülmüştür. Bu piklerin kaybolması olanzapinin polimer matrisi içinde moleküler düzeyde dağıldığı şeklinde yorumlanmıştır [175].

5.3.2.2. ¹H-NMR manyetik rezonans (¹H-NMR)

Etkin madde yüklü PVA filamentine ve fiziksel karışıma ait ¹H-NMR spektrumları Şekil 5.22 ve Şekil 5.23'te gösterilmiştir.



Şekil 5.22. Fiziksel karışıma ait ¹H-NMR spektrumu

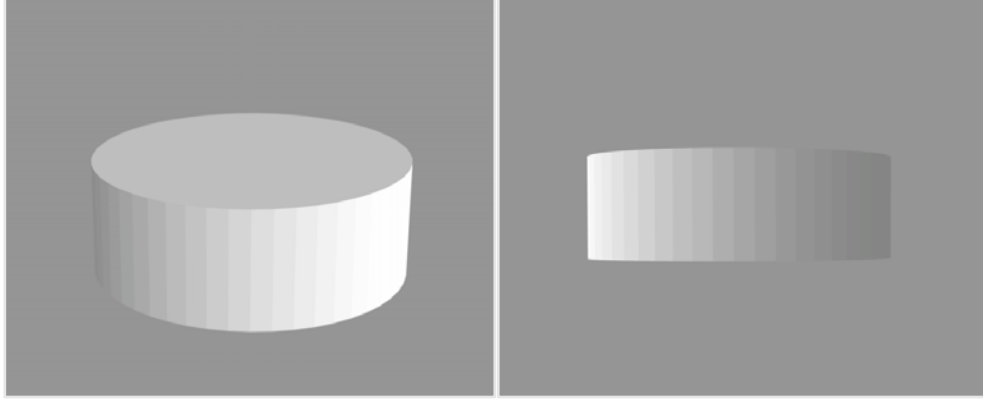


Şekil 5.23. Etkin madde yüklü PVA filamentine ait ¹H-NMR spektrumu

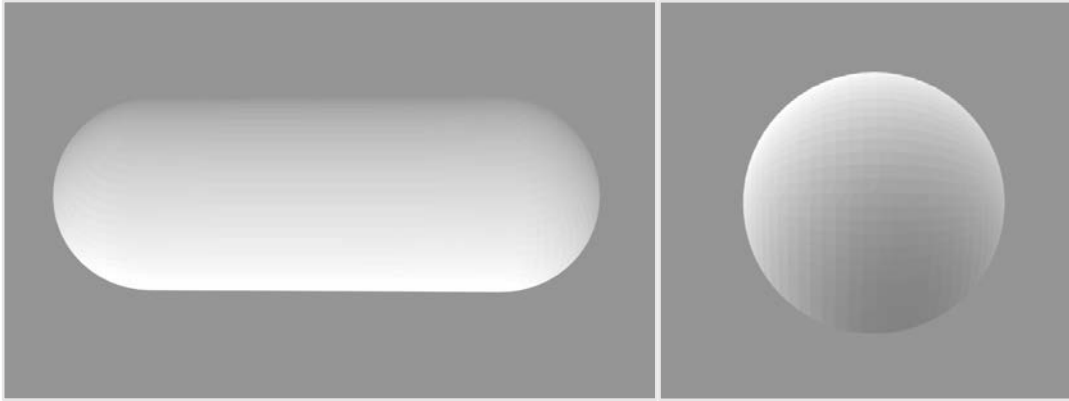
Fiziksel karışıma ait ¹H-NMR spektrumu ve etkin madde yüklü filamentte ait ¹H-NMR spektrumu karşılaştırıldığında her ikisinin birbirine çok benzer olduğu ancak fiziksel karışıma ait spektrumda olanzapine ait karakteristik piklerin bulunduğu 6-8 ppm aralığında aromatik halkalara bağlı protonlara ait piklerin varlığı görülmektedir. Etkin madde yüklü filamentte ait spektruma baktığımızda ise bu piklerin kaybolması, etkin maddenin polimer matrisi içinde moleküler düzeyde bulunduğunu göstermektedir [172, 173]. Bunun dışında 2,52 ppm'de yer alan çok şiddetli pikin çözücü olarak kullanılan DMSO'dan, 3,45 ppm'de yer alan diğer çok şiddetli pikin ise su kaynaklı olduğu düşünülmüş ve literatür çalışmaları ile uyumlu olduğu görülmüştür [173, 174].

5.4. Tabletın 3B Olarak Tasarlanması

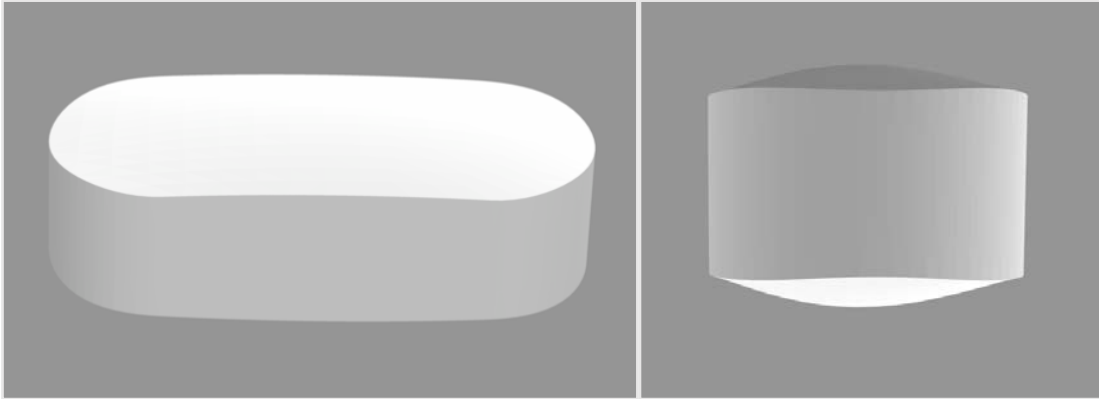
3B yazıcıda basılacak olan tabletlerin Rhinoceros 3D® (Rhino) yazılımı ile oluşturulması ve oluşturulan elektronik çizimler Şekil 5.24, Şekil 5.25 ve Şekil 5.26'da gösterilmiştir.



Şekil 5.24. Silindir şeklindeki tabletin .stl formatında görüntüleri



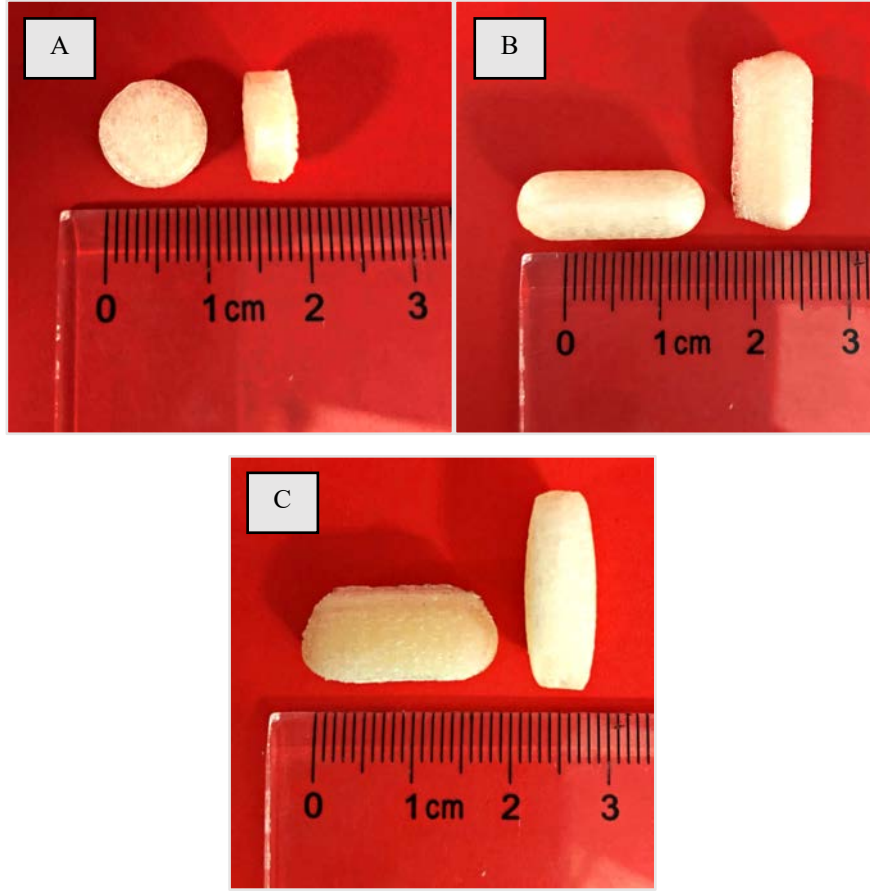
Şekil 5.25. Kapsül şeklindeki tabletin .stl formatında görüntüleri



Şekil 5.26. Oblong şeklindeki tabletin .stl formatında görüntüleri

5.5. 3B Yazıcıda Tabletın FDM Tekniği İle Basılması

Tablo 4.3' te yer alan koşullar kullanılarak orijinal PVA filamentini ile 3B yazıcıda silindir, kapsül ve oblong şekilli tablet basım çalışmaları yapılmıştır. Basılan tabletlerin görünüşleri Şekil 5.27'de gösterilmiştir.



Şekil 5.27. *Original PVA filamentleri ile 3B yazıcıda farklı şekillerde basılan tabletler (A: Silindir, B: Kapsül, C: Oblong)*

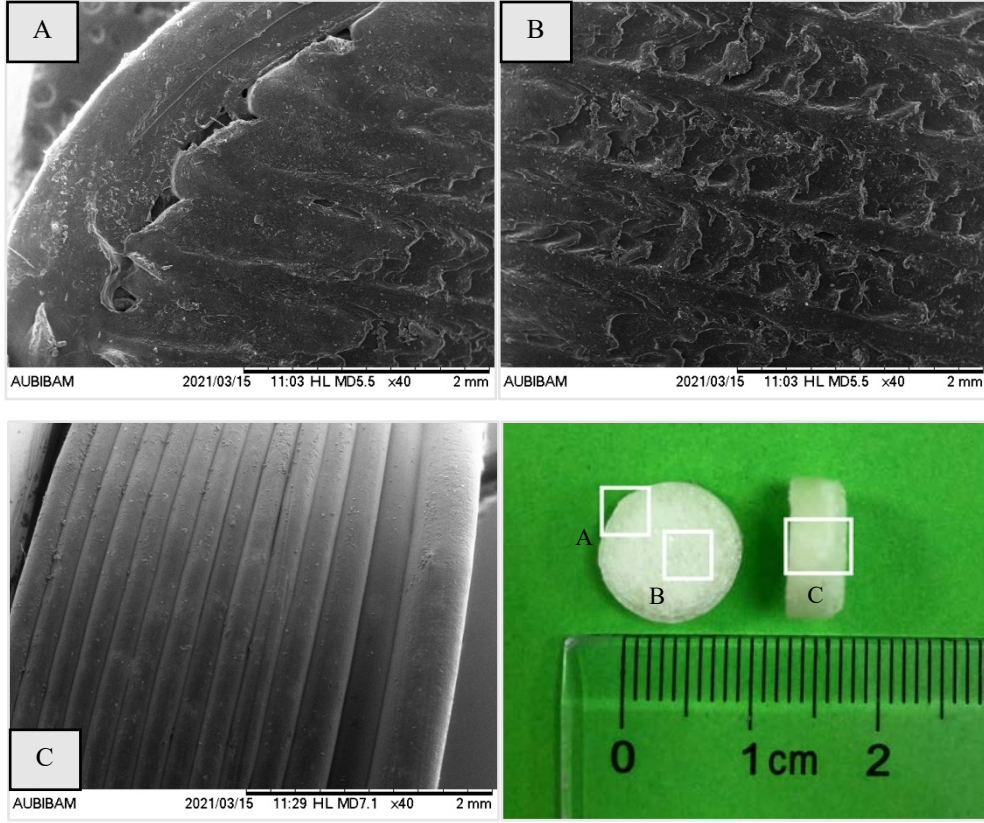
Silindir, kapsül ve oblong şekilli tabletlerin basılması sonrasında elde edilen tabletler değerlendirildiğinde en uygun forma silindir tabletlerde ulaşıldığı görülmüştür. Bu sebeple silindir tabletlerle devam edilmesine karar verilmiştir.

5.6. FDM Tekniği İle Basılmış Tabletlerin Karakterizasyonu

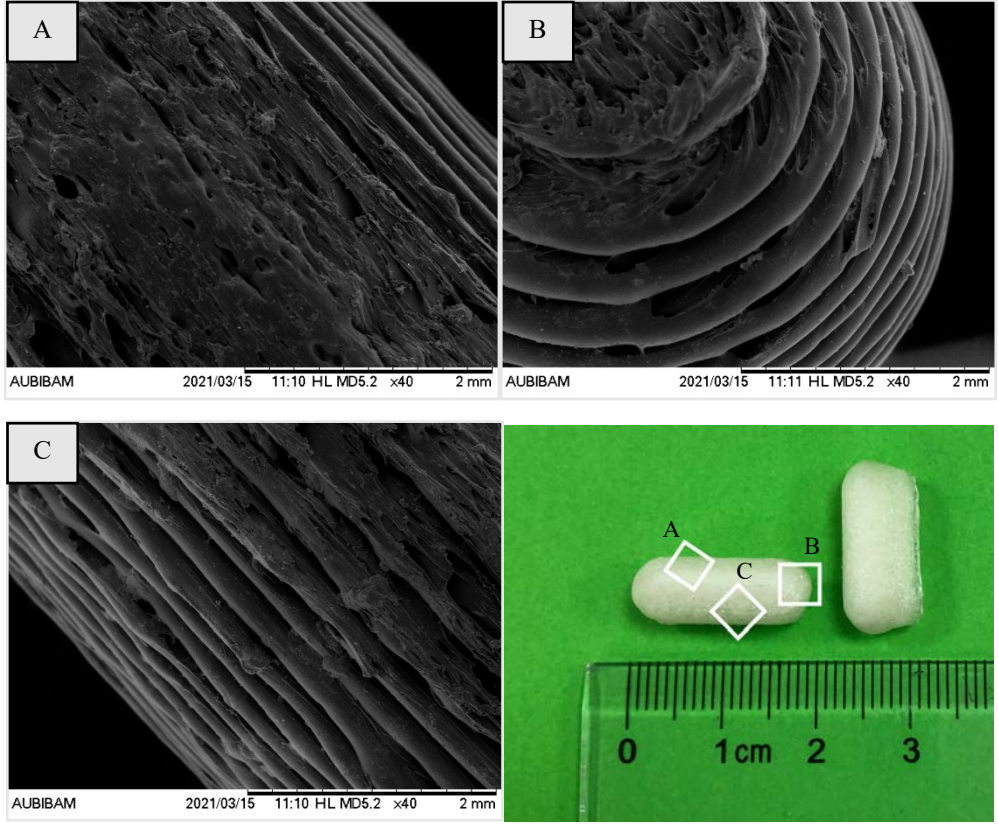
Bu bölümde FDM teknolojisini kullanarak 3B basım yapan Ti-bot® MARS³ cihazı ile elde edilen tabletlere ait karakterizasyon çalışmalarının bulguları verilmiş ve değerlendirilmiştir.

5.6.1. Morfolojik inceleme

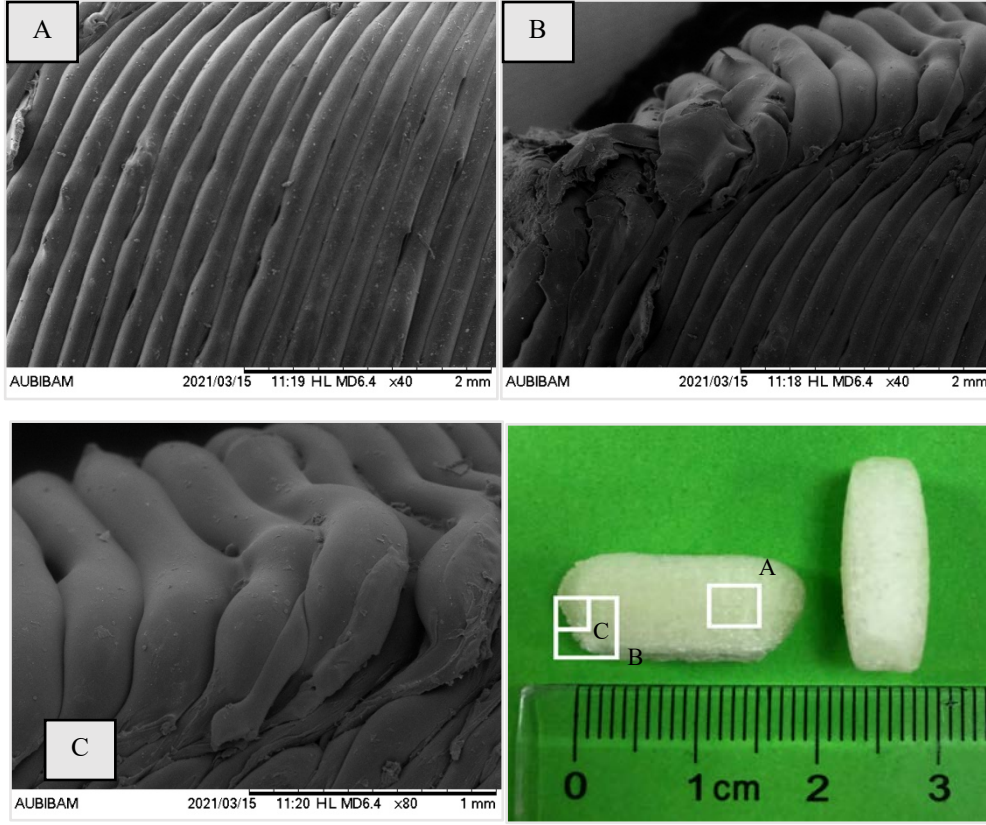
3B yazıcıda basılmış olan silindir, kapsül ve oblong şekilli tabletlere ait SEM görüntüleri Şekil 5.28, Şekil 5.29 ve Şekil 5.30'da gösterilmiştir.



Şekil 5.28. Silindir şekilli tablete ait SEM görüntüleri (A, B: Tabletın üstten görüntüsü, C: Tabletın yandan görüntüsü)



Şekil 5.29. Kapsül şekilli tablete ait SEM görüntüleri (A, B: Tabletın üstten görüntüsü, C: Tabletın yandan görüntüsü)

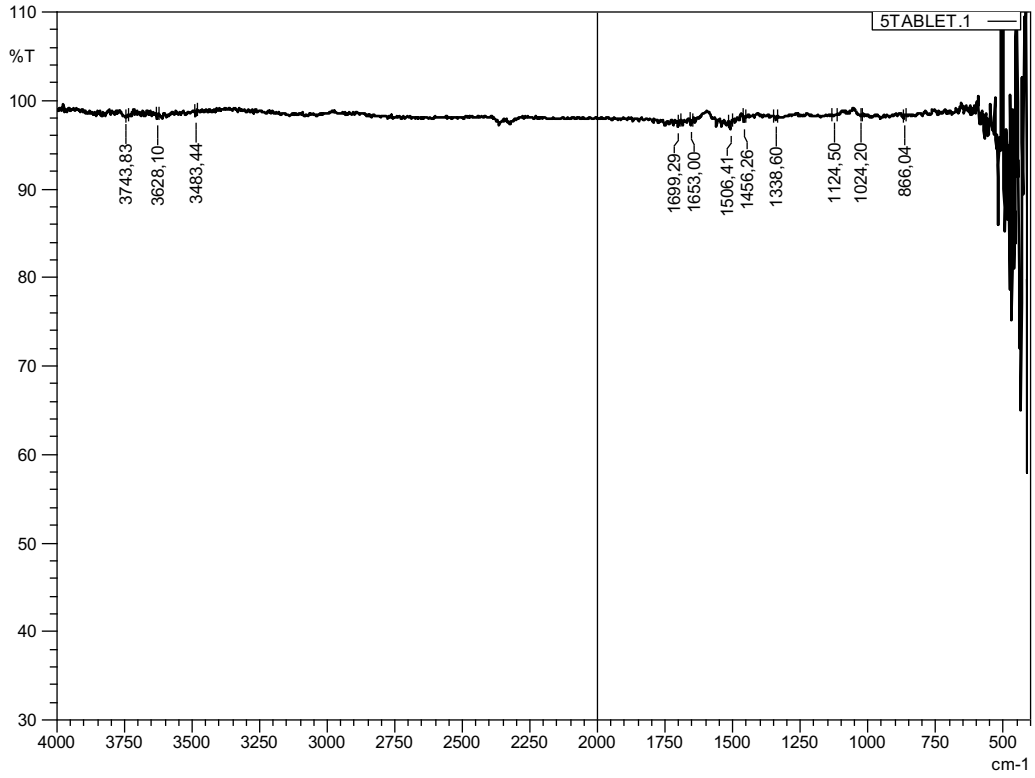


Şekil 5.30. Oblong şekilli tabletin SEM görüntüleri (A: Tabletın üstten görüntüsü, B: Tabletın yan tarafının üstten görüntüsü, C: B’de yer alan görüntünün 2 kat yakınlaştırılmış hali)

Elde edilen SEM görüntülerine bakıldığında FDM teknolojisini kullanan 3B yazıcı ile üretilen tabletlerde, kendine has özelliği olan katman katman basım görüntüsünün net bir şekilde gözlemlendiği görülmüştür.

5.6.2. Fourier dönüşümlü infrared (FTIR)

3B yazıcıda basılmış tabletteki etkin madde olan olanzapin ve yardımcı maddeler arasında mikro düzeydeki etkileşimi analiz etmek için FTIR spektrumu alınmıştır. Analizler, $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ dalgaboyu aralığında, FTIR (Shimadzu, IR-Prestige-21, Japonya) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrum Şekil 5.31’de gösterilmiştir.

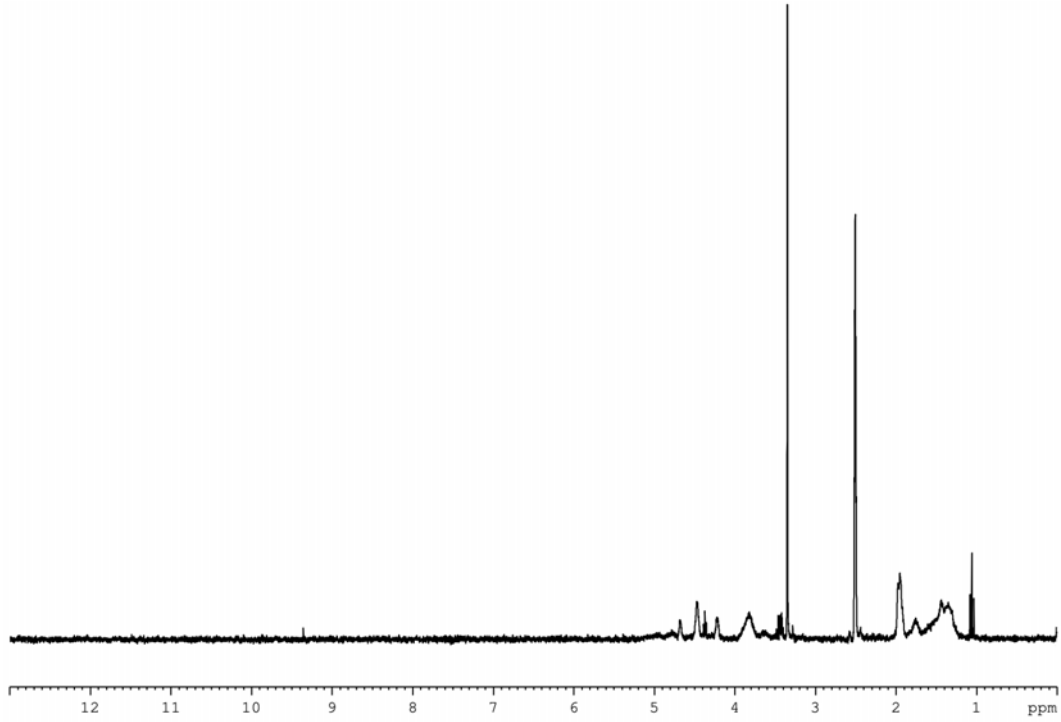


Şekil 5.31. 3B yazıcıda basılmış tablete ait FTIR spektrumu

3B yazıcıda basılmış tablete ait FTIR spektrumunda, olanzapine ait karakteristik piklerin zayıfladığı görülmüştür. Bu piklerin kaybolması olanzapinin polimer matrisi içinde moleküler düzeyde dağıldığı şeklinde yorumlanmıştır [175]. Ayrıca yeni bir pik oluşmaması etkin madde ve polimer arasında bir etkileşim problemi olmadığını, aynı zamanda ısıya bağlı bir bozunmanın gerçekleşmediğini de göstermiştir.

5.6.3. ¹H-Nükleer manyetik rezonans (¹H-NMR)

Etkin madde yüklü PVA filamentine ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.32’de gösterilmiştir.



Şekil 5.32. 3B yazıcıda basılmış tablete ait ¹H-NMR spektrumu

3B basılmış tablete ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde aromatik halkaya bağlı olan protonlara ait piklerin kaybolduğu, yani polimer yapı içinde maskelenmiş halde bulunduğu görülmüştür [172]. Bunun dışında, 2,52 ppm’de yer alan çok şiddetli pikin çözücü olarak kullanılan DMSO’dan, 3,45 ppm’de yer alan diğer çok şiddetli pikin ise su kaynaklı olduğu düşünülmüş ve literatür çalışmaları ile uyumlu olduğu görülmüştür [173, 174]. Ayrıca saf olanzapin ve PVA polimerine ait ¹H-NMR spektrumları ve FTIR spektrumları ile 3B yazıcıda basılmış tabletlere ait spektrumlar kıyaslandığında elde edilen sonuçlar ısıya ya da diğer ortam koşullarına bağlı bir bozunma reaksiyonu gerçekleşmediğini kanıtlar niteliktedir [174]. Fizikokimyasal karakterizasyon çalışmaları Olanzapinin polimer matriksi içinde moleküler düzeyde dağıldığını göstermiştir [173].

5.6.4. 3B yazıcıda basılmış tabletlerde yapılan bitmiş ürün kontrolleri

FDM teknolojisi kullanarak 3B basım yapan yazıcıda üretilmiş olan tabletlerde yapılan bitmiş ürün kontrollerinde elde edilen bulgular aşağıdaki başlıklar altında verilmiş ve değerlendirilmiştir.

5.6.4.1. Kalınlık-Çap-Sertlik Tayini

3B yazıcıda basılmış %70 ve %90 doluluk oranına sahip tabletlere ait kalınlık-çap-sertlik tayini yapılmış ve elde edilen veriler Tablo 5.4'te verilmiştir.

Tablo 5.4. %70 doluluk oranına sahip tabletlere ait Kalınlık-Çap-Sertlik tayini sonuçları

	Tablet numarası	Kalınlık (mm)	Çap (mm)	Sertlik (N)
%70	1	3,63	10,81	>300 N
	2	3,79	10,85	>300 N
	3	3,10	10,68	>300 N
	4	3,69	10,81	>300 N
	5	3,21	10,82	>300 N
	6	3,47	10,70	>300 N
	7	3,72	10,95	>300 N
	8	3,84	10,84	>300 N
	9	3,38	10,80	>300 N
	10	3,69	11,07	>300 N
	Ortalama	3,552	10,833	
	SS	0,252	0,112	
	SH	0,080	0,036	

SS: Standart sapma, SH: Standart hata

Tablo 5.5. %90 doluluk oranına sahip tabletlere ait Kalınlık-Çap-Sertlik tayini sonuçları

	Tablet numarası	Kalınlık (mm)	Çap (mm)	Sertlik (N)
%90	1	3,67	10,97	>300 N
	2	3,39	10,95	>300 N
	3	3,41	10,97	>300 N
	4	3,23	10,82	>300 N
	5	3,25	10,95	>300 N
	6	3,80	10,76	>300 N
	7	3,26	10,73	>300 N
	8	3,48	11,06	>300 N
	9	3,15	10,84	>300 N
	10	3,79	10,99	>300 N
	Ortalama	3,443	10,904	
	SS	0,237	0,109	
	SH	0,075	0,034	

SS: Standart sapma, SH: Standart hata

Tablo 5.4'te ve Tablo 5.5'te gösterilen veriler incelendiğinde %70 doluluk oranına sahip tabletlere ait çap-kalınlık ölçümleri değerlerin ortalamasının sırasıyla $10,833 \pm 0,112$ mm ve $3,552 \pm 0,252$ mm olduğu, %90 doluluk oranına sahip tabletlere ait çap-

kalınlık ölçümleri değerlerin ortalamasının sırasıyla $10,904 \pm 0,109$ mm ve $3,443 \pm 0,237$ mm olduğu görülmüştür. Tabletlerin hiçbiri cihazın uygulayabildiği maksimum güç olan 300 N’da kırılmamıştır.

Tabletlerin çap-kalınlık ölçümlerinden elde edilen verilere bakıldığında büyük farklılıklar görülmemektedir. Tabletlerin sertliği; dağılma, friyabilite (ufalanma-aşınma) ve çözünme hızı üzerine oldukça etkilidir. Tabletlerin sertliğinin düşük olması, ufalanma-aşınmasını kolaylaştıracak ve dağılma süresini kısaltacaktır. Dolayısıyla çözünme hızı da bu parametreden etkilenecektir. Tabletlerin bu mekanik özelliğe sahip olmaları, literatürde yer alan daha önceki çalışmalarla uyumluluk göstermekle birlikte çalışmalarda da belirtildiği gibi ilaç salım süresini uzatacak ve tabletin ambalajlanma sonrası taşınması sırasında dayanıklı olacağı şeklinde yorumlanmıştır [5, 176, 177].

5.6.4.2. Kütle tekdüzeliği

3B basım cihazı ile basılmış tabletlere ait kütle tekdüzeliği çalışmalarının sonuçları aşağıda verilen tablo ve grafiklerde gösterilmektedir (Bkz. Tablo 5.6, Şekil 5.33 ve Şekil 5.34).

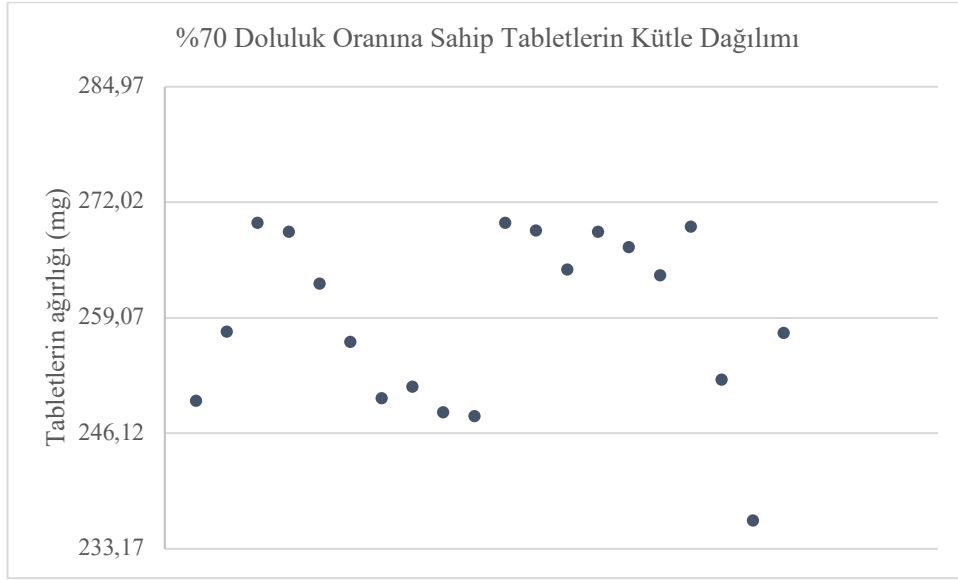
Tablo 5.6. 3B yazıcıda basılmış tabletlere ait kütle tekdüzeliği sonuçları

Tablet numarası	Doluluk oranı	
	%70	%90
1	249,74	255,06
2	257,52	255,26
3	269,73	265,06
4	268,70	271,22
5	262,91	257,15
6	256,35	258,63
7	250,01	261,38
8	251,30	266,46
9	248,47	271,00
10	248,05	266,39
11	269,68	269,89
12	268,81	266,48
13	264,47	279,78
14	268,70	255,45
15	267,00	262,38

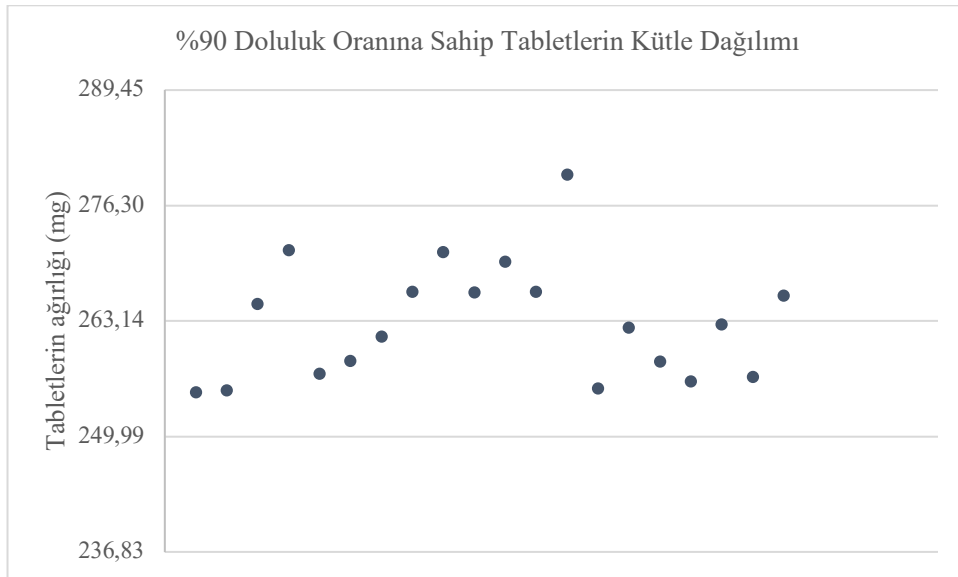
Tablo 5.6. (devamı) 3B yazıcıda basılmış tabletlere ait kütle tekdüzeliği sonuçları

Tablet numarası	Doluluk oranı	
	%70	%90
16	263,79	258,52
17	269,29	256,26
18	252,11	262,77
19	236,33	256,79
20	257,39	266,03
Ortalama (mg)	259,02	263,10
SS	9,68	6,69
SH	2,17	1,50

SS: Standart sapma, SH: Standart hata



Şekil 5.33. %70 doluluk oranına sahip tabletlerin kütle dağılımı grafiği



Şekil 5.34. %90 doluluk oranına sahip tabletlerin kütle dağılımı grafiği

Tabletlerin üretimi sırasında kütleleri arasında sapmalar görülebilmektedir. Tabletlerin kütle tekdüzeliği değerlendirilirken kabul kriteri tabletlerin 2'den fazlasının Tablo 4.4'te gösterildiği üzere ortalama ağırlığın \pm %5 sapma yüzdesinin dışında olmaması ve hiçbir tabletin bu yüzdenin iki katından fazla sapma göstermemesi gerektiği şeklinde karşımıza çıkmaktadır [161]. Tablo 5.6'da %70 doluluk oranına sahip tabletlerin ortalama kütlesi $259,02 \pm 9,68$ ve %90 doluluk oranına sahip tabletlerin ortalama kütlesi $263,10 \pm 6,69$ olarak hesaplanmıştır. %70 doluluk oranına sahip olan tabletlerde ve %90 doluluk oranına sahip tabletlerde sadece bir tabletin \pm %5 sapma yüzdesinin dışına çıktığı görülmüştür (Bkz. Şekil 5.33 ve Şekil 5.34). Her iki doluluk oranına sahip tabletlerin de kabul edilebilir sınırlar içinde olduğu görülmüştür.

5.6.4.3. Friyabilite (ufalanma-aşınma) tayini

3 boyutlu yazıcıda basılan tabletlere yapılan friyabilite testi sonrasında hiçbir tablette kırılma, ufalanma ya da aşınma olmadığı gözlenmiştir. 3B yazıcıda basılmış olan tabletlere ait %Kırılma değeri Denklem (4.3) kullanılarak %0 olarak hesaplanmıştır. Bu durum, tabletlerin sertlik ölçüm sonuçları ile paralellik göstermekte ve beklenildiği gibi kırılmaya karşı mukavemetinin iyi olduğunu göstermektedir [5, 176, 177]. USP'ye göre %Kırılma değerinin %1'den düşük olması istenmektedir. Bu sebeple basılan %70 ve %90 doluluk oranına sahip tabletlerin kriterleri sağladığı görülmektedir.

5.6.4.4. Dağılma (disintegrasyon) tayini

Dağılma (disintegrasyon) tayini sonuçları Tablo 5.7'de gösterilmiştir. Buna göre %70 doluluk oranına sahip tabletlerin ortalama $72,230 \pm 7,028$ dakikada, %90 doluluk oranına sahip tabletlerin ortalama $72,258 \pm 4,637$ dakikada dağıldığı görülmüştür.

Tablo 5.7. 3B yazıcıda basılmış %70 ve %90 doluluk oranına sahip tabletlere ait Dağılma tayini sonuçları

	Tablet numarası	Zaman (dk)		Tablet numarası	Zaman (dk)
70%	1	71,10	90%	1	68,11
	2	79,29		2	75,02
	3	60,26		3	79,11
	4	78,13		4	68,43
	5	75,28		5	74,58
	6	69,32		6	68,30
	Ortalama	72,230		Ortalama	72,258
	SS	7,028		SS	4,637
	SH	2,869		SH	1,893

SS: Standart sapma, SH: Standart hata

Tabletlerin *in vitro* dağılma davranışları ile *in vivo* dağılma davranışları aynı değildir, ancak *in vivo* davranışını tahmin edebilmemize olanak sağlamaktadır. Tabletlerin dağılma sürelerini incelediğimizde verilerin, sertlik verileri ile kısmen de olsa uyumlu olduğu görülmektedir. Ancak tablet sertliği dağılma süresi üzerine etkili olan tek parametre değildir. Tabletün üretim yöntemi, kullanılan eksipyanlar, tabletin saklama koşulları gibi birçok faktörün de etkisi olabileceği unutulmamalıdır.

5.6.4.5. İçerik tekdüzeliği tayini

Tabletlerin içerik tekdüzeliği tayini sonrası elde edilen veriler Tablo 5.8'de gösterilmiştir.

Tablo 5.8. 3B yazıcıda basılan tabletlerin içerik tekdüzeliği tayini verileri

	Tablet ağırlığı (mg)	Etkin madde miktarı (µg)
%70 doluluk oranı	269,85	678,204
	268,97	698,950
	248,29	620,681
	267,26	660,758
	269,89	685,276
	248,78	590,741
Ortalama	262,173	655,768
SS	10,608	41,769
SH	4,331	17,052
Varyasyon katsayısı	4,046	6,369

SS: Standart sapma, SH: Standart hata

Tablo 5.8. (devamı) 3B yazıcıda basılan tabletlerin içerik tekdüzeliği tayini verileri

	Tablet ağırlığı (mg)	Etkin madde miktarı (µg)
%90 doluluk oranı	255,41	651,328
	266,56	661,937
	258,76	638,834
	266,70	661,230
	266,67	656,043
	262,72	660,051
Ortalama	262,803	654,904
SS	4,801	8,813
SH	1,960	3,598
Varyasyon katsayısı	1,827	1,346

SS: Standart sapma, SH: Standart hata

Elde edilen veriler incelendiğinde %70 doluluk oranına sahip tabletlerde ortalama etkin madde miktarı $655,768 \pm 41,769$ µg olarak bulunmuş ve 6 tablete ait varyasyon katsayısı %6,369 olarak hesaplanmıştır. Bu durumun %70 doluluk oranına sahip tabletlerde basım sırasında tekdüze bir akış sağlanamaması sebebiyle olduğu düşünülmektedir. %90 doluluk oranına sahip tabletlerde ortalama etkin madde miktarı $654,904 \pm 8,813$ µg olarak bulunmuş ve 6 tablete ait varyasyon katsayısı %1,346 olarak hesaplanmıştır.

İlk gözlemler içerik tekdüzeliği ve doluluk oranı ilişkisi konusunda daha çok çalışma ve iyileştirme yapılması gerektiğini göstermiştir.

5.6.4.6. In vitro çözünme tayini

3B basım ile elde edilmiş tabletlere yapılan *in vitro* çözünme testinin sonuçları Şekil 5.35'te yer alan grafikte karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.



Şekil 5.35. 3B yazıcıda basılan tabletlerin *in vitro* ilaç salımı grafiği ($\bar{x} \pm SH$, $n=6$)

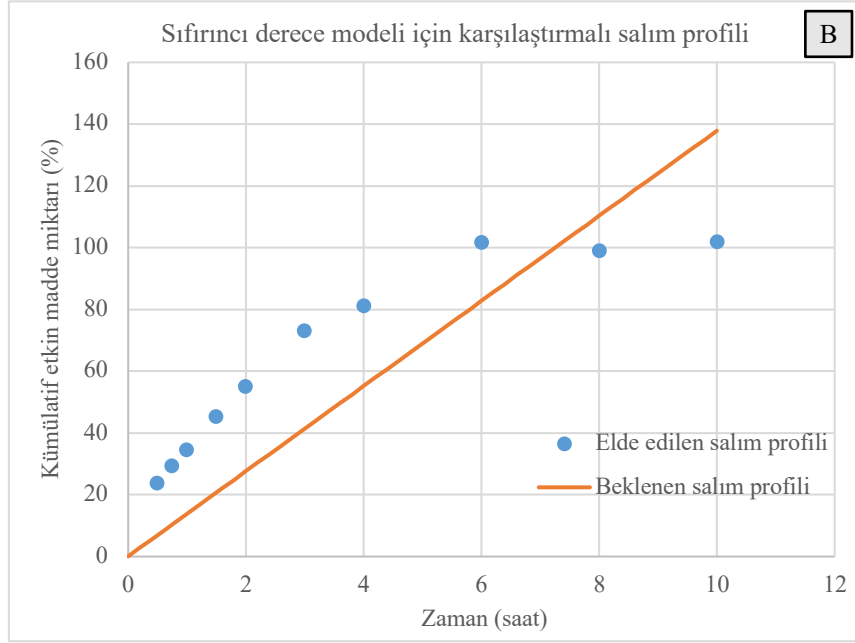
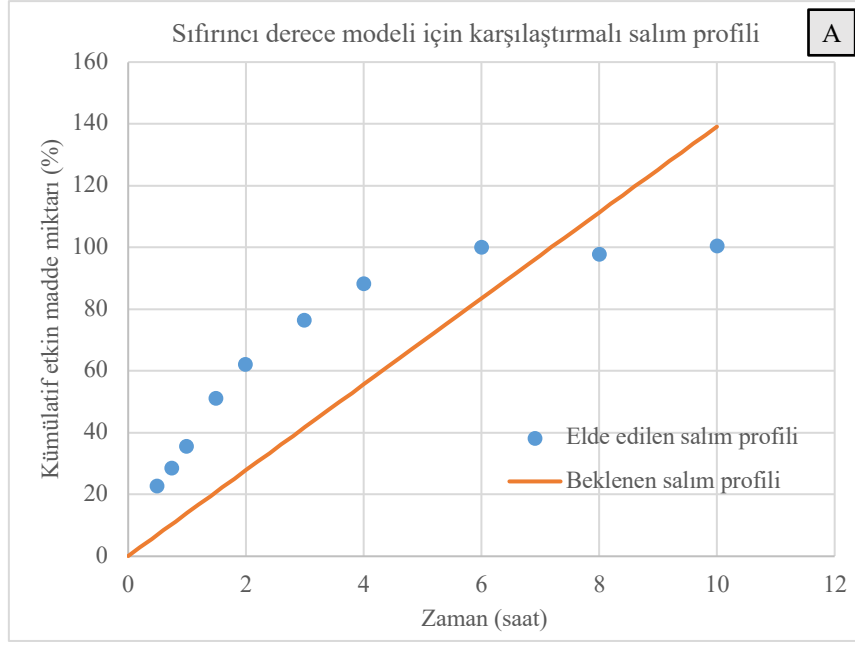
Etkin maddenin kandaki konsantrasyonu, gastrointestinal kanaldaki çözünme davranışına bağlı olarak değişmektedir. Etkin maddenin dozaj şeklinden çıkma (çözünme) özelliklerinin *in vitro* olarak değerlendirilmesi, *in vivo* davranışı ile ilgili tahminde bulunmamızı sağlamaktadır. Bu sebeple *in vitro* çözünme özelliklerinin belirlenmesi gerekmektedir. Şekil 5.35'te gösterilen grafikte de görüldüğü üzere %70 doluluk oranına ve %90 doluluk oranına sahip tabletlerin *in vitro* ilaç salımı grafikleri birbirine oldukça benzemektedir. Tabletlerin her birinin ilaç salımının %85'e ulaşması 5 saat, %100'e ulaşması 6 saat sürmüştür. Ancak yine de ilk 5 saat boyunca %70 doluluk oranına sahip olan tabletlerde ilacın dozaj şeklinden çıkış hızının nispeten daha fazla olduğu görülmektedir. Doluluk oranındaki değişiklik, tabletin içerisinde yer alan boşluklar ve tabletin yüzey alanı ile doğrudan ilişkilidir. Buna bağlı olarak %70 doluluk oranına sahip olan tabletlerde, %90 doluluk oranına sahip olan tabletlere göre daha hızlı salım gözlenmesinin sebebinin; %70 doluluk oranına sahip tabletlerde su ile temas eden yüzey alanının %90 doluluk oranına sahip tabletlerdekine oranla daha fazla olması olduğu düşünülmektedir. Elde edilen bu verilerin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür [5, 176, 178].

5.6.4.7. Salım kinetiklerinin tayini

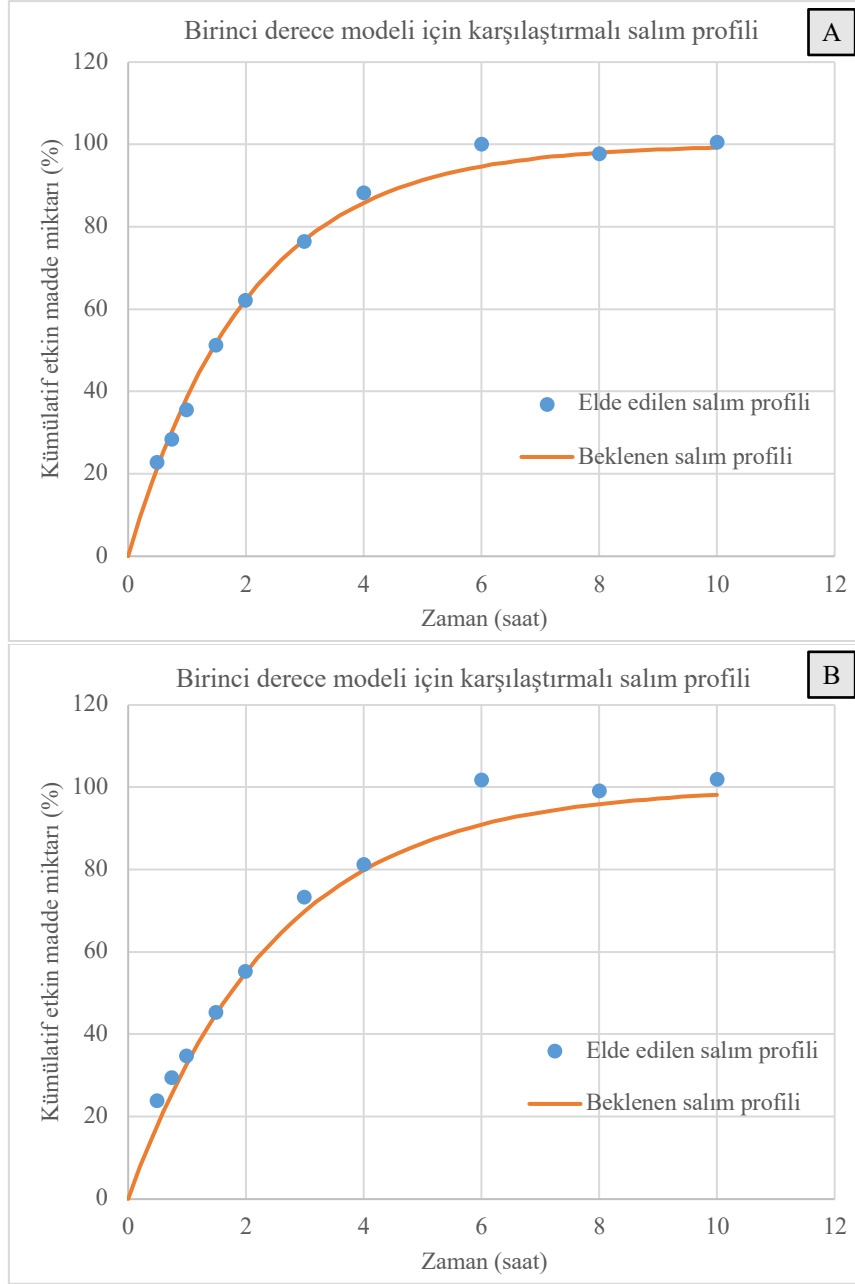
Formülasyonlara ait salım kinetikleri, *in vitro* çözünme testlerinin gerçekleştirilmesinin ardından, zamana karşı elde edilen % kümülatif etkin madde miktarı verilerinden hareketle DDSolver programı kullanılarak hesaplanan veriler ve grafikler Tablo 5.9'da, Şekil 5.36, Şekil 5.37, Şekil 5.38, Şekil 5.39, Şekil 5.40 ve Şekil 5.41'de gösterilmiştir.

Tablo 5.9. Salım kinetiği modellerinin uyumu

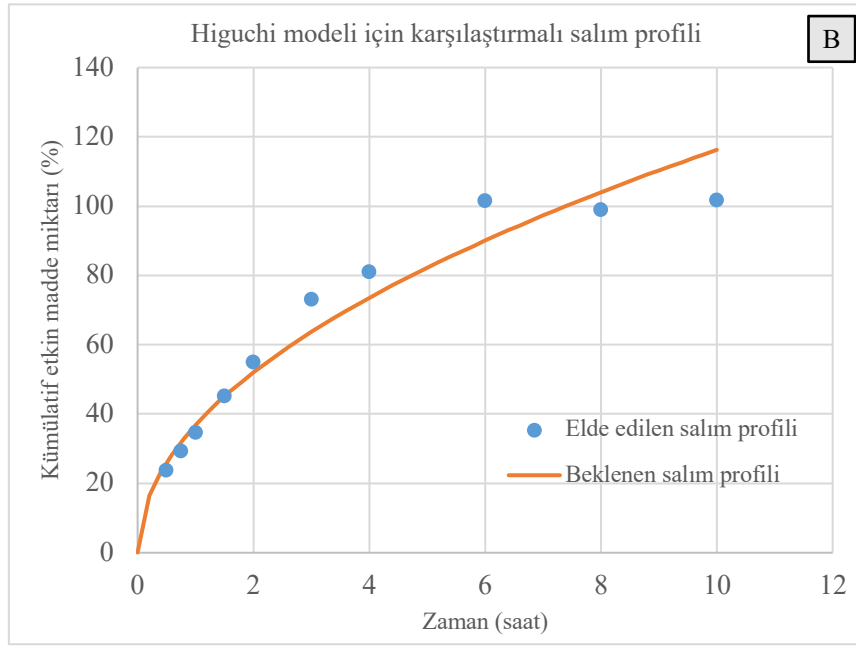
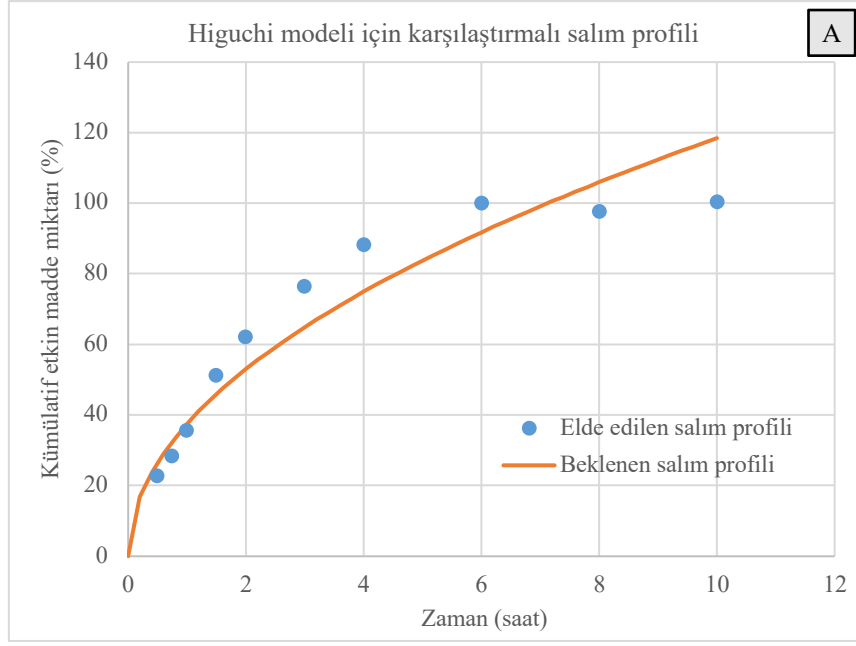
	Parametre	Sıfıncı Derece	Birinci Derece	Higuchi
%70 doluluk oranı	r^2	0,119	0,994	0,890
	k	13,910	0,488	37,460
	AIC	91,089	41,752	70,265
	n	-	-	-
%90 doluluk oranı	r^2	0,309	0,977	0,937
	k	13,787	0,400	36,768
	AIC	88,866	55,046	64,913
	n	-	-	-
		Korsmeyer-Peppas	Hopfenberg	Hixson-Crowell
%70 doluluk oranı	r^2	0,814	0,994	0,943
	k	41,430	0,117	0,156
	AIC	77,536	43,917	63,708
	n	0,357	-	-
%90 doluluk oranı	r^2	0,890	0,963	0,963
	k	35,824	0,104	0,104
	AIC	72,501	61,698	59,697
	n	0,551	-	-



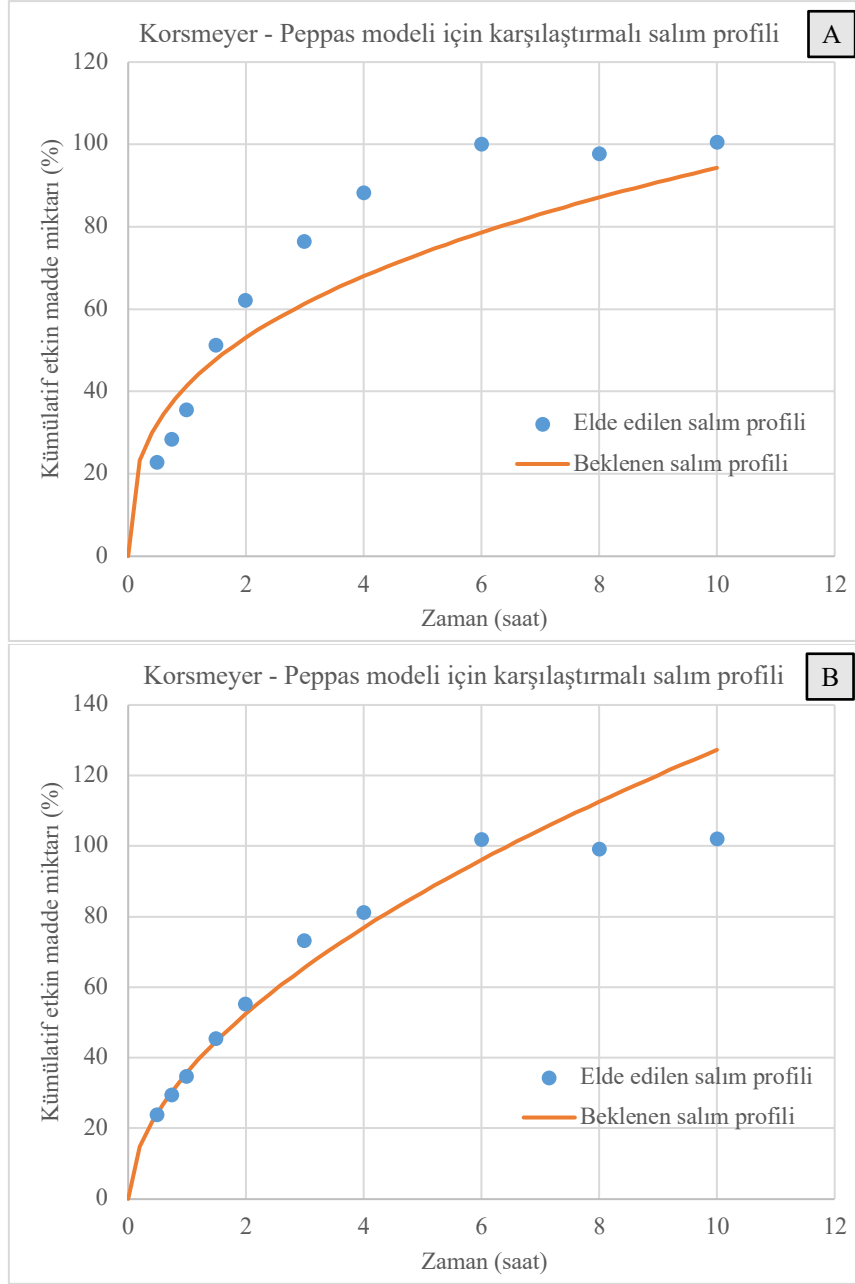
Şekil 5.36. Sıfırıncı derece modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı)



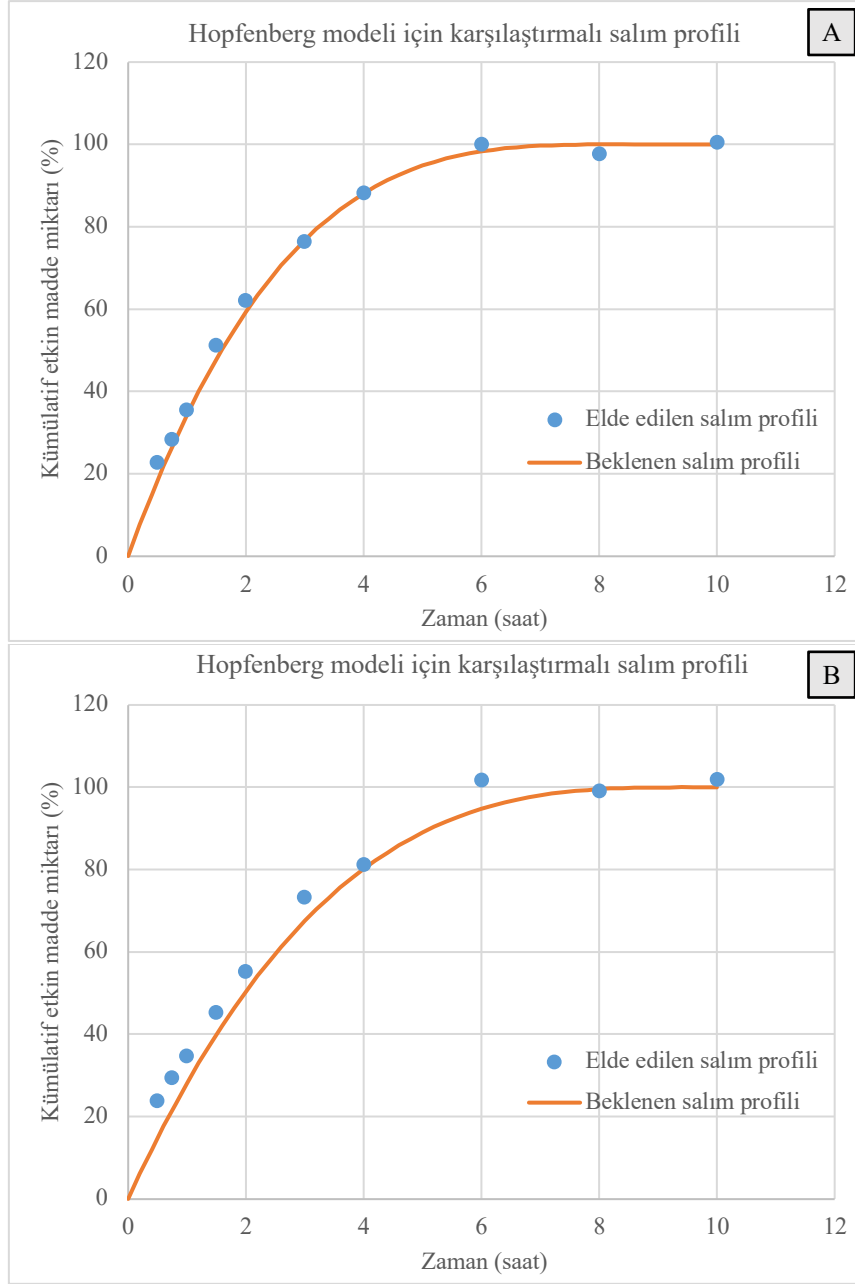
Şekil 5.37. Birinci derece modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B: %90 doluluk oranı)



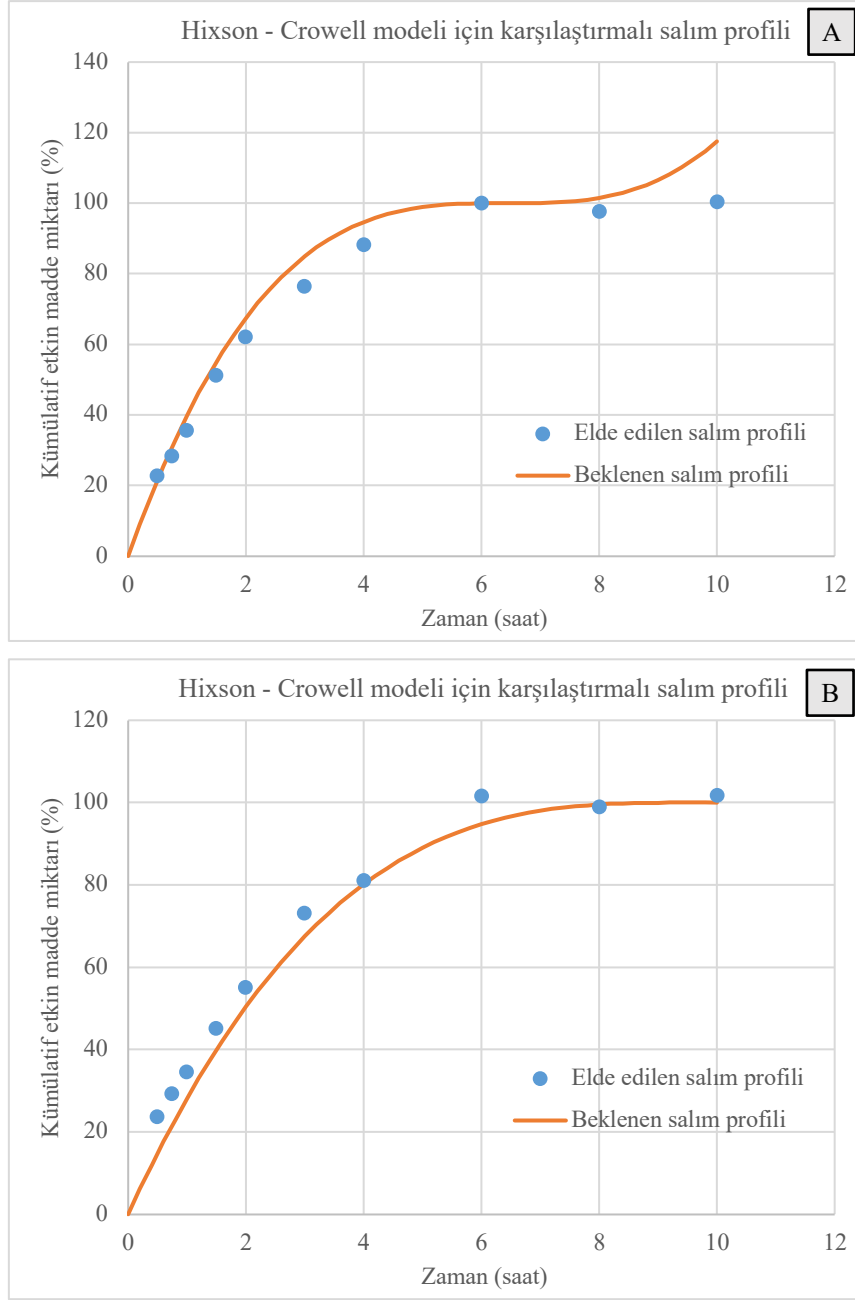
Şekil 5. 38. Higuchi modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı)



Şekil 5.39. Korsmeyer - Peppas modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı)



Şekil 5.40. Hopfenberg modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı)



Şekil 5.41. Hixson – Crowell modeli için karşılaştırmalı salım profili (A: %70 doluluk oranı, B:%90 doluluk oranı)

In vitro salım çalışmalarının yapılması ilaç taşıyıcı sistemlerin formüle edilmesi ve kalite kontrol çalışmaları için önem taşımaktadır. *In vitro* salım çalışmaları bunların yanı sıra etkin maddenin *in vivo* davranışlarının tahmin edilmesinde de kullanılmaktadır [179].

Etkin madde salım kinetiği verilerinin değerlendirilmesi ve hesaplanması amacıyla birçok istatistiksel parametre ve matematik modelinden faydalanılmaktadır. Kinetik modelin belirlenmesi amacıyla seçilen üç parametrenin (k , r^2 ve AIC) hesaplanması için

bilgisayar destekli bir program olan DDSolver programı kullanılmıştır [168, 179]. Tablo 5.9'da gösterilen veriler değerlendirilirken daha önce de bahsedildiği üzere hesaplanan veriler değerlendirilirken en yüksek k değeri, 1'e en yakın olan r^2 değeri ve en düşük AIC değeri kullanılmıştır [166-168]. Bu değerlendirmelere göre %70 ve %90 doluluk oranına sahip olan tabletlerin her ikisinde de salım kinetiği verilerinin birinci derece salım kinetiği ile uyumlu olduğu görülmüştür. Ayrıca Tablo 5.10'da yer alan Korsmeyer – Peppas kinetik modeli denklemine göre hesaplanan 'n' değerlerinin 0,45 – 0,90 arasında olması etkin maddenin çözünme ortamında Fick yasasına uygun olmayan difüzyon davranışı gösterdiğini, 'n' değerinin 0,45'in altında olması difüzyonun Fick yasasına uygun gerçekleştiği, 0,90'ın üzerinde olması ise sıfırcı derece kinetiğe uygun salım gösterdiği anlamına gelmektedir [180]. Fick yasasına göre difüzyonun gerçekleşmesi ortam derişimine bağılı olarak yüksek konsantrasyonun bulunduğu taraftan düşük konsantrasyona doğru gerçekleşmektedir. Sıfırcı derece kinetikte ise difüzyon ortamın konsantrasyonundan bağımsız olarak gerçekleşmektedir [181].

Elde edilen veriler incelendiğinde 'n' değerleri %70 ve %90 doluluk oranına sahip tabletlerde sırasıyla 0,357 ve 0,551 olarak hesaplanmıştır. Bu durum %70 doluluk oranına sahip tabletlerin etkin madde salımını Fick yasasına uygun gerçekleştirdiğini, %90 doluluk oranına sahip tabletlerin ise Fick yasasına uygun olmayan difüzyon özelliklerine sahip olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Gastrointestinal fizyoloji dinamik ve karmaşıktır. Ayrıca çok sayıda bilinen değişken (örn. cinsiyet, genetik, cinsiyet, hastalık durumu, gıda), oral yoldan verilen ilaçların genel biyoyararlanımını etkileyebilmektedir [182-184]. Hastalar ilaçlara farklı cevaplar verdiği için, bireylere (örn. pediatrik, yaşlı, cinsiyet) yönelik hasta merkezli bir sistemin geliştirilmesi, tedavinin etkinliği artıracak ve hastada görülen yan etkileri azaltacaktır. Potansiyelini açık ve önemli örneklerle gösteren kişiselleştirilmiş tedavinin, geniş çapta uygulanmasından önce çözülmesi gereken çok sayıda teknik ve düzenleyici zorluk bulunmaktadır [21], ancak bu zorlukların bilimsel çalışmalar ışığında aşılması için bir engel bulunmamaktadır [33]. Kişiselleştirilmiş tedavinin çok daha ulaşılabilir ve uygulanabilir olması için birçok zorluğun üstesinden gelinmesi gerekse de, zamanla, kişiselleştirilmiş tedavi, geleneksel deneme yanılma tıbbının yerini alacaktır [33].

Elde edilen veriler ışığında 3B basım teknolojisiyle tablet üretilmesinin, tablet geometrisi, doluluk oranı, tabletin iç ve dış dizaynı üzerinde sınırsız değişiklik yapılabilmesine olanak sağlaması, geleneksel tablet üretim yöntemlerine göre daha üstün olduğunu göstermiştir.

BCS (Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi) Sınıf 2'de (düşük çözünürlük, yüksek permeabilite) yer alan, çalışmamızda model ilaç olarak kullandığımız olanzapinin fizyolojik pH'lar arasında yer alan pH 1.2'de çözünürlüğünün daha yüksek olduğu daha önce yapılmış olan çalışmalarda gösterilmiştir [185]. Bu sebeple tabletin doluluk oranında yapılan değişiklikler sebebiyle tablet formülasyonunun içerisinde hava boşluklarının yer alması, yoğunluğunun düşmesine ve tabletin mide içerisinde yüzer halde bulunmasına sebep olmuştur. Son yıllarda piyasada aktif olarak kullanılan geleneksel dozaj şekillerinin yerine kontrollü salım sağlayan dozaj şekillerinin kullanımı ve geliştirilmesine olan ilgi her geçen gün artmaktadır [180]. Olanzapinin kontrollü salım sağlayan bir preparatı piyasada yer almamaktadır. Çalışmamızda kullandığımız solvent difüzyonu ve FDM tekniğinin, farklı polimerler ile, kaplama yaklaşımları kullanmadan, geciktirilmiş ya da kontrollü salımlı kişiye özel formülasyonlar üretmek ve dozu hastanın gereksinimlerine göre ayarlamayı mümkün kılmak için uygun, çok yönlü bir yaklaşım olduğu açıkça görülmektedir.

Bu sayede, yapılan *in vitro* çalışmalar da değerlendirildiğinde 3B basım yöntemiyle üretilen olanzapin içeren tabletlerde olanzapin kullanımına bağlı görülen yan etkilerin azalmasının yanı sıra, etkin maddenin biyoyararlanımının da artacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızın ilerleyen aşamalarında tablet geometrisi üzerinde yapılan değişiklikler ve doluluk oranlarının değiştirilmesiyle istenilen doz, salım kinetiği gibi özelliklere sahip tabletlerin üretilmesi ile ilgili *in vitro* çalışmaların yapılmasının ardından literatüre de önemli katkılar sağlayacağını düşündüğümüz bağırsak permeabilitesi ve farmakokinetik parametrelerin değerlendirildiği *in vivo* çalışmaların yapılması planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] Vogenberg, F.R., Barash, C.I., Pursel, M. (2010). Personalized medicine: part 1: evolution and development into theranostics. *Pharmacy and Therapeutics*, 35 (10), 560.
- [2] Ginsburg, G.S., Willard, H.F. (2009). Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational research*, 154 (6), 277-287.
- [3] Khaled, S.A., Alexander, M.R., Irvine, D.J., Wildman, R.D., Wallace, M.J., Sharpe, S., Yoo, J., Roberts, C.J. (2018). Extrusion 3B printing of paracetamol tablets from a single formulation with tunable release profiles through control of tablet geometry. *Aaps Pharmscitech*, 19 (8), 3403-3413.
- [4] Beck, R., Chaves, P., Goyanes, A., Vukosavljevic, B., Buanz, A., Windbergs, M., Basit, A., Gaisford, S. (2017). 3B printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. *International journal of pharmaceutics*, 528 (1-2), 268-279.
- [5] Goyanes, A., Buanz, A.B., Hatton, G.B., Gaisford, S., Basit, A.W. (2015). 3B printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 89, 157-162.
- [6] Kyobula, M., Adedeji, A., Alexander, M.R., Saleh, E., Wildman, R., Ashcroft, I., Gellert, P.R., Roberts, C.J. (2017). 3B inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release. *Journal of Controlled release*, 261, 207-215.
- [7] Katstra, W., Palazzolo, R., Rowe, C., Giritlioglu, B., Teung, P., Cima, M. (2000). Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing™. *Journal of controlled release*, 66 (1), 1-9.
- [8] Norman, J., Madurawe, R.D., Moore, C.M., Khan, M.A., Khairuzzaman, A. (2017). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3B-printed drug products. *Advanced drug delivery reviews*, 108, 39-50.
- [9] Goyanes, A., Martinez, P.R., Buanz, A., Basit, A.W., Gaisford, S. (2015). Effect of geometry on drug release from 3B printed tablets. *International journal of pharmaceutics*, 494 (2), 657-663.
- [10] Sun, Y., Soh, S. (2015). Printing tablets with fully customizable release profiles for personalized medicine. *Advanced Materials*, 27 (47), 7847-7853.

- [11] Karakurt, I., Aydoğdu, A., Çıkrıkçı, S., Orozco, J., Lin, L. (2020). Stereolithography (SLA) 3B printing of ascorbic acid loaded hydrogels: A controlled release study. *International Journal of Pharmaceutics*, 584, 119428.
- [12] Eshkalak, S.K., Ghomi, E.R., Dai, Y., Choudhury, D., Ramakrishna, S. (2020). The role of three-dimensional printing in healthcare and medicine. *Materials & Design*, 194, 108940.
- [13] Basgul, C., Yu, T., MacDonald, D.W., Siskey, R., Marcolongo, M., Kurtz, S.M. (2018). Structure–property relationships for 3B-printed PEEK intervertebral lumbar cages produced using fused filament fabrication. *Journal of materials research*, 33 (14), 2040-2051.
- [14] Dizon, J.R.C., Espera Jr, A.H., Chen, Q., Advincula, R.C. (2018). Mechanical characterization of 3B-printed polymers. *Additive Manufacturing*, 20, 44-67.
- [15] Honigmann, P., Sharma, N., Okolo, B., Popp, U., Msallem, B., Thieringer, F.M. (2018). Patient-specific surgical implants made of 3B printed PEEK: material, technology, and scope of surgical application. *BioMed research international*, 2018
- [16] Pereira, T., Kennedy, J.V., Potgieter, J. (2019). A comparison of traditional manufacturing vs additive manufacturing, the best method for the job. *Procedia manufacturing*, 30, 11-18.
- [17] 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.
- [18] Sinha, S.K. (2020). Additive manufacturing (AM) of medical devices and scaffolds for tissue engineering based on 3B and 4D printing, *3B and 4D printing of polymer nanocomposite materials* içinde (s. 119-160). Elsevier.
- [19] Park, J.-Y., Kim, H.-Y., Kim, J.-H., Kim, J.-H., Kim, W.-C. (2015). Comparison of prosthetic models produced by traditional and additive manufacturing methods. *The journal of advanced prosthodontics*, 7 (4), 294-302.
- [20] Beretta, S., Romano, S. (2017). A comparison of fatigue strength sensitivity to defects for materials manufactured by AM or traditional processes. *International Journal of Fatigue*, 94, 178-191.

- [21] Gonzalez-Angulo, A.M., Hennessy, B.T., Mills, G.B. (2010). Future of personalized medicine in oncology: a systems biology approach. *Journal of clinical oncology*, 28 (16), 2777.
- [22] Aspinall, M.G., Hamermesh, R.G. (2007). Realizing the promise of personalized medicine. *Harvard business review*, 85 (10), 108.
- [23] Schork, N.J. (2015). Personalized medicine: time for one-person trials. *Nature*, 520 (7549), 609-611.
- [24] Nair, A.B., Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 7 (2), 27.
- [25] Abernethy, D., Burckart, G. (2010). Pediatric dose selection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87 (3), 270-271.
- [26] Bates, S. (2010). Progress towards personalized medicine. *Drug discovery today*, 15 (3-4), 115-120.
- [27] Sadee, W., Dai, Z. (2005). Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. *Human molecular genetics*, 14 (suppl_2), R207-R214.
- [28] Chan, I.S., Ginsburg, G.S. (2011). Personalized medicine: progress and promise. *Annual review of genomics and human genetics*, 12, 217-244.
- [29] Dinan, M.A., Simmons, L.A., Snyderman, R. (2010). Commentary: personalized health planning and the patient protection and affordable care act: an opportunity for academic medicine to lead health care reform. *Academic Medicine*, 85 (11), 1665-1668.
- [30] Snyderman, R., Yoediono, Z. (2006). Prospective care: a personalized, preventative approach to medicine. *Pharmacogenomics*, 7, 5-9.
- [31] Snyderman, R., Langheier, J. (2006). Prospective health care: the second transformation of medicine. *Genome biology*, 7 (2), 1-8.
- [32] Abrahams, E., Silver, M. (2009). The case for personalized medicine. *Journal of diabetes science and technology*, 3 (4), 680-684.
- [33] Ginsburg, G.S., McCarthy, J.J. (2001). Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *TRENDS in Biotechnology*, 19 (12), 491-496.
- [34] Homayun, B., Lin, X., Choi, H.-J. (2019). Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals. *Pharmaceutics*, 11 (3), 129.

- [35] Sastry, S.V., Nyshadham, J.R., Fix, J.A. (2000). Recent technological advances in oral drug delivery—a review. *Pharmaceutical science & technology today*, 3 (4), 138-145.
- [36] Menditto, E., Orlando, V., De Rosa, G., Minghetti, P., Musazzi, U.M., Cahir, C., Kurczewska-Michalak, M., Kardas, P., Costa, E., Sousa Lobo, J.M. (2020). Patient centric pharmaceutical drug product design—The impact on medication adherence. *Pharmaceutics*, 12 (1), 44.
- [37] Shariff, Z., Kirby, D., Missaghi, S., Rajabi-Siahboomi, A., Maidment, I. (2020). Patient-Centric Medicine Design: Key Characteristics of Oral Solid Dosage Forms that Improve Adherence and Acceptance in Older People. *Pharmaceutics*, 12 (10), 905.
- [38] Breitzkreutz, J., Boos, J. (2007). Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 4 (1), 37-45.
- [39] Hanning, S.M., Lopez, F.L., Wong, I.C., Ernest, T.B., Tuleu, C., Gul, M.O. (2016). Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences. *International Journal of Pharmaceutics*, 512 (2), 355-359.
- [40] Strickley, R.G. (2019). Pediatric oral formulations: an updated review of commercially available pediatric oral formulations since 2007. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108 (4), 1335-1365.
- [41] Wening, K., Breitzkreutz, J. (2011). Oral drug delivery in personalized medicine: unmet needs and novel approaches. *International journal of pharmaceutics*, 404 (1-2), 1-9.
- [42] Roberts, M., Vellucci, D., Mostafa, S., Miolane, C., Marchaud, D. (2012). Development and evaluation of sustained-release Compritol® 888 ATO matrix mini-tablets. *Drug development and industrial pharmacy*, 38 (9), 1068-1076.
- [43] Ceylan, Z., Biberoglu, Ö. (2013). Geleneksel olarak üretilen yoğurtların bazı kimyasal özellikleri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 8 (1), 43-51.
- [44] Inyang, U., Abah, U. (1997). Chemical composition and organoleptic evaluation of juice from steamed cashew apple blended with orange juice. *Plant foods for Human nutrition*, 50 (4), 295-300.

- [45] Hanning, S., Muhamed, J., Orlu-Gul, M. (2015). Investigation into the dosage form attributes of currently UK licensed cardiovascular and Parkinson's disease drug products. *International Journal of Pharmaceutics*, 479 (1), 159-162.
- [46] George, J., Majeed, W., Mackenzie, I.S., MacDonald, T.M., Wei, L. (2013). Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. *Bmj*, 347
- [47] Liu, F., Ranmal, S., Batchelor, H.K., Orlu-Gul, M., Ernest, T.B., Thomas, I.W., Flanagan, T., Tuleu, C. (2014). Patient-centered pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs*, 74 (16), 1871-1889.
- [48] Breikreutz, J. (2008). European perspectives on pediatric formulations. *Clinical therapeutics*, 30 (11), 2146-2154.
- [49] Nales, D.A. (2014). *Child Friendly Medicines: Availability, Pharmaceutical Design, Usability and Patient Outcomes*. Utrecht University.
- [50] Manrique, Y., Lee, D., Islam, F., Nissen, L., Cichero, J., Stokes, J., Steadman, K. (2014). Crushed tablets: does the administration of food vehicles and thickened fluids to aid medication swallowing alter drug release? *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 17 (2), 207-219.
- [51] Trofimiuk, M., Wasilewska, K., Winnicka, K. (2019). How to modify drug release in paediatric dosage forms? Novel technologies and modern approaches with regard to children's population. *International journal of molecular sciences*, 20 (13), 3200.
- [52] Neville, K.A., Frattarelli, D.A., Galinkin, J.L., Green, T.P., Johnson, T.D., Paul, I.M., Van Den Anker, J.N. (2014). Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*, 133 (3), 563-567.
- [53] Siyawanwaya, M., du Toit, L.C., Kumar, P., Choonara, Y.E., Kondiah, P.P., Pillay, V. (2019). 3B printed, controlled release, tritherapeutic tablet matrix for advanced anti-HIV-1 drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 138, 99-110.
- [54] Curry, E.J., Henoun, A.D., Miller III, A.N., Nguyen, T.D. (2017). 3B nano-and micro-patterning of biomaterials for controlled drug delivery. *Therapeutic delivery*, 8 (1), 15-28.

- [55] Goyanes, A., Wang, J., Buanz, A., Martínez-Pacheco, R., Telford, R., Gaisford, S., Basit, A.W. (2015). 3B printing of medicines: engineering novel oral devices with unique design and drug release characteristics. *Molecular pharmaceutics*, 12 (11), 4077-4084.
- [56] Eshkalak, S.K., Ghomi, E.R., Dai, Y., Choudhury, D., Ramakrishna, S. (2020). The role of three-dimensional printing in healthcare and medicine. *Materials & Design*, 108940.
- [57] Scoutaris, N., Alexander, M.R., Gellert, P.R., Roberts, C.J. (2011). Inkjet printing as a novel medicine formulation technique. *Journal of controlled release*, 156 (2), 179-185.
- [58] Skowyra, J., Pietrzak, K., Alhnan, M.A. (2015). Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3B printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68, 11-17.
- [59] Tutton, R. (2012). Personalizing medicine: Futures present and past. *Social science & medicine*, 75 (10), 1721-1728.
- [60] Sen, K., Manchanda, A., Mehta, T., Ma, A.W., Chaudhuri, B. (2020). Formulation design for inkjet-based 3B printed tablets. *International journal of pharmaceutics*, 584, 119430.
- [61] Infanger, S., Haemmerli, A., Iliev, S., Baier, A., Stoyanov, E., Quodbach, J. (2019). Powder bed 3B-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder. *International journal of pharmaceutics*, 555, 198-206.
- [62] Khan, F.A., Narasimhan, K., Swathi, C., Mustak, S., Mustafa, G., Ahmad, M.Z., Akhter, S. (2018). 3B printing technology in customized drug delivery system: current state of the art, prospective and the challenges. *Current pharmaceutical design*, 24 (42), 5049-5061.
- [63] Jamroz, W., Kurek, M., Łyszczarz, E., Brniak, W., Jachowicz, R. (2017). Printing techniques: recent developments in pharmaceutical technology. *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research*, 74 (3)
- [64] Lim, S.H., Kathuria, H., Tan, J.J.Y., Kang, L. (2018). 3B printed drug delivery and testing systems—a passing fad or the future? *Advanced drug delivery reviews*, 132, 139-168.

- [65] Alhnan, M.A., Okwuosa, T.C., Sadia, M., Wan, K.-W., Ahmed, W., Arafat, B. (2016). Emergence of 3B printed dosage forms: opportunities and challenges. *Pharmaceutical research*, 33 (8), 1817-1832.
- [66] Gioumouxouzis, C.I., Baklavaridis, A., Katsamenis, O.L., Markopoulou, C.K., Bouropoulos, N., Tzetzis, D., Fatouros, D.G. (2018). A 3B printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 120, 40-52.
- [67] Ehtezazi, T., Algellay, M., Islam, Y., Roberts, M., Dempster, N.M., Sarker, S.D. (2018). The application of 3B printing in the formulation of multilayered fast dissolving oral films. *Journal of pharmaceutical sciences*, 107 (4), 1076-1085.
- [68] Ngo, T.D., Kashani, A., Imbalzano, G., Nguyen, K.T., Hui, D. (2018). Additive manufacturing (3B printing): A review of materials, methods, applications and challenges. *Composites Part B: Engineering*, 143, 172-196.
- [69] Melchels, F.P., Feijen, J., Grijpma, D.W. (2010). A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomaterials*, 31 (24), 6121-6130.
- [70] Devi, L., Gaba, P., Chopra, H. (2019). Tailormade Drug Delivery System: A Novel Trio Concept of 3BP+ Hydrogel+ SLA. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9 (4-s), 861-866.
- [71] Zhou, T., Zhang, L., Yao, Q., Ma, Y., Hou, C., Sun, B., Shao, C., Gao, P., Chen, H. (2020). SLA 3B printing of high quality spine shaped β -TCP bioceramics for the hard tissue repair applications. *Ceramics International*, 46 (6), 7609-7614.
- [72] Ligon, S.C., Liska, R., Stampfl, J., Gurr, M., Mülhaupt, R. (2017). Polymers for 3B printing and customized additive manufacturing. *Chemical reviews*, 117 (15), 10212-10290.
- [73] Chartrain, N.A., Williams, C.B., Whittington, A.R. (2018). A review on fabricating tissue scaffolds using vat photopolymerization. *Acta biomaterialia*, 74, 90-111.
- [74] Tumbleston, J.R., Shirvanyants, D., Ermoshkin, N., Januszewicz, R., Johnson, A.R., Kelly, D., Chen, K., Pinschmidt, R., Rolland, J.P., Ermoshkin, A. (2015). Continuous liquid interface production of 3B objects. *Science*, 347 (6228), 1349-1352.

- [75] Whitehead, J., Lipson, H. (2020). Inverted multi-material laser sintering. *Additive Manufacturing*, 36, 101440.
- [76] Anderson, I. (2017). Mechanical properties of specimens 3B printed with virgin and recycled polylactic acid. *3B Printing and Additive Manufacturing*, 4 (2), 110-115.
- [77] Bakshi, K., Mulay, A. (2016). A review on selective laser sintering: a rapid prototyping technology. *IOSR J. Mech. Civ. Eng.*, 4, 53-57.
- [78] Kumar, S. (2003). Selective laser sintering: a qualitative and objective approach. *Jom*, 55 (10), 43-47.
- [79] Agarwala, M., Bourell, D., Beaman, J., Marcus, H., Barlow, J. (1995). Direct selective laser sintering of metals. *Rapid Prototyping Journal*,
- [80] Kruth, J.-P., Wang, X., Laoui, T., Froyen, L. (2003). Lasers and materials in selective laser sintering. *Assembly Automation*,
- [81] Haryńska, A., Kucinska-Lipka, J., Sulowska, A., Gubanska, I., Kostrzewa, M., Janik, H. (2019). Medical-grade PCL based polyurethane system for FDM 3B printing—characterization and fabrication. *Materials*, 12 (6), 887.
- [82] Gnanasekaran, K., Heijmans, T., Van Bennekom, S., Woldhuis, H., Wijnia, S., De With, G., Friedrich, H. (2017). 3B printing of CNT-and graphene-based conductive polymer nanocomposites by fused deposition modeling. *Applied materials today*, 9, 21-28.
- [83] Sood, A.K., Ohdar, R.K., Mahapatra, S.S. (2010). Parametric appraisal of mechanical property of fused deposition modelling processed parts. *Materials & Design*, 31 (1), 287-295.
- [84] Panraksa, P., Udomsom, S., Rachtanapun, P., Chittasupho, C., Ruksiriwanich, W., Jantrawut, P. (2020). Hydroxypropyl Methylcellulose E15: A Hydrophilic Polymer for Fabrication of Orodispersible Film Using Syringe Extrusion 3B Printer. *Polymers*, 12 (11), 2666.
- [85] Loh, G.H., Pei, E., Harrison, D., Monzón, M.D. (2018). An overview of functionally graded additive manufacturing. *Additive Manufacturing*, 23, 34-44.
- [86] Salcedo, E., Baek, D., Berndt, A., Ryu, J.E. (2018). Simulation and validation of three dimension functionally graded materials by material jetting. *Additive Manufacturing*, 22, 351-359.

- [87] Tee, Y.L., Tran, P., Leary, M., Pille, P., Brandt, M. (2020). 3B Printing of polymer composites with material jetting: Mechanical and fractographic analysis. *Additive Manufacturing*, 36, 101558.
- [88] Prasad, L.K., Smyth, H. (2016). 3B Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug development and industrial pharmacy*, 42 (7), 1019-1031.
- [89] Reis, N., Ainsley, C., Derby, B. (2005). Ink-jet delivery of particle suspensions by piezoelectric droplet ejectors. *Journal of Applied Physics*, 97 (9), 094903.
- [90] Bai, Y., Wagner, G., Williams, C.B. (2017). Effect of particle size distribution on powder packing and sintering in binder jetting additive manufacturing of metals. *Journal of Manufacturing Science and Engineering*, 139 (8)
- [91] Wilts, E.M., Long, T.E. (2020). Thiol–ene addition enables tailored synthesis of poly (2-oxazoline)-graft-poly (vinyl pyrrolidone) copolymers for binder jetting 3B printing. *Polymer International*, 69 (10), 902-911.
- [92] Ilyés, K., Kovács, N.K., Balogh, A., Borbás, E., Farkas, B., Casian, T., Marosi, G., Tomuța, I., Nagy, Z.K. (2019). The applicability of pharmaceutical polymeric blends for the fused deposition modelling (FDM) 3B technique: Material considerations–printability–process modulation, with consecutive effects on *in vitro* release, stability and degradation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 129, 110-123.
- [93] Moulton, S.E., Wallace, G.G. (2014). 3-dimensional (3B) fabricated polymer based drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 193, 27-34.
- [94] Goyanes, A., Chang, H., Sedough, D., Hatton, G.B., Wang, J., Buanz, A., Gaisford, S., Basit, A.W. (2015). Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3B printing. *International journal of pharmaceutics*, 496 (2), 414-420.
- [95] Goyanes, A., Det-Amornrat, U., Wang, J., Basit, A.W., Gaisford, S. (2016). 3B scanning and 3B printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of controlled release*, 234, 41-48.
- [96] Zein, I., Hutmacher, D.W., Tan, K.C., Teoh, S.H. (2002). Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications. *Biomaterials*, 23 (4), 1169-1185.

- [97] Tagami, T., Fukushige, K., Ogawa, E., Hayashi, N., Ozeki, T. (2017). 3B printing factors important for the fabrication of polyvinylalcohol filament-based tablets. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40 (3), 357-364.
- [98] Rattanakit, P., Moulton, S.E., Santiago, K.S., Liawruangrath, S., Wallace, G.G. (2012). Extrusion printed polymer structures: a facile and versatile approach to tailored drug delivery platforms. *International journal of pharmaceutics*, 422 (1-2), 254-263.
- [99] Ibrahim, M., Barnes, M., McMillin, R., Cook, D.W., Smith, S., Halquist, M., Wijesinghe, D., Roper, T.D. (2019). 3B printing of metformin HCl PVA tablets by fused deposition modeling: drug loading, tablet design, and dissolution studies. *AAPS PharmSciTech*, 20 (5), 1-11.
- [100] 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.
- [101] Holländer, J., Genina, N., Jukarainen, H., Khajeheian, M., Rosling, A., Mäkilä, E., Sandler, N. (2016). Three-dimensional printed PCL-based implantable prototypes of medical devices for controlled drug delivery. *Journal of pharmaceutical sciences*, 105 (9), 2665-2676.
- [102] Diomede, F., Gugliandolo, A., Cardelli, P., Merciaro, I., Ettore, V., Traini, T., Bedini, R., Scionti, D., Bramanti, A., Nanci, A. (2018). Three-dimensional printed PLA scaffold and human gingival stem cell-derived extracellular vesicles: a new tool for bone defect repair. *Stem Cell Research & Therapy*, 9 (1), 1-21.
- [103] Valino, A.D., Dizon, J.R.C., Espera Jr, A.H., Chen, Q., Messman, J., Advincula, R.C. (2019). Advances in 3B printing of thermoplastic polymer composites and nanocomposites. *Progress in Polymer Science*, 98, 101162.
- [104] Schönhoff, L.M., Mayinger, F., Eichberger, M., Reznikova, E., Stawarczyk, B. (2021). 3B printing of dental restorations: Mechanical properties of thermoplastic polymer materials. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 119, 104544.
- [105] Tagami, T., Ito, E., Hayashi, N., Sakai, N., Ozeki, T. (2020). Application of 3B printing technology for generating hollow-type suppository shells. *International Journal of Pharmaceutics*, 589, 119825.

- [106] Weisman, J.A., Ballard, D.H., Jammalamadaka, U., Tappa, K., Sumerel, J., D'Agostino, H.B., Mills, D.K., Woodard, P.K. (2019). 3B printed antibiotic and chemotherapeutic eluting catheters for potential use in interventional radiology: *in vitro* proof of concept study. *Academic radiology*, 26 (2), 270-274.
- [107] Scoutaris, N., Ross, S.A., Douroumis, D. (2018). 3B printed “Starmix” drug loaded dosage forms for paediatric applications. *Pharmaceutical research*, 35 (2), 1-11.
- [108] Genina, N., Boetker, J.P., Colombo, S., Harmankaya, N., Rantanen, J., Bohr, A. (2017). Anti-tuberculosis drug combination for controlled oral delivery using 3B printed compartmental dosage forms: From drug product design to *in vivo* testing. *Journal of controlled Release*, 268, 40-48.
- [109] Water, J.J., Bohr, A., Boetker, J., Aho, J., Sandler, N., Nielsen, H.M., Rantanen, J. (2015). Three-dimensional printing of drug-eluting implants: preparation of an antimicrobial polylactide feedstock material. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104 (3), 1099-1107.
- [110] Kempin, W., Domsta, V., Grathoff, G., Brecht, I., Semmling, B., Tillmann, S., Weitschies, W., Seidlitz, A. (2018). Immediate release 3B-printed tablets produced via fused deposition modeling of a thermo-sensitive drug. *Pharmaceutical research*, 35 (6), 1-12.
- [111] Fina, F., Goyanes, A., Rowland, M., Gaisford, S., Basit, A.W. (2020). 3B printing of tunable zero-order release printlets. *Polymers*, 12 (8), 1769.
- [112] Zhang, J., Feng, X., Patil, H., Tiwari, R.V., Repka, M.A. (2017). Coupling 3B printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *International journal of pharmaceutics*, 519 (1-2), 186-197.
- [113] Kadajji, V.G., Betageri, G.V. (2011). Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*, 3 (4), 1972-2009.
- [114] Goole, J., Amighi, K. (2016). 3B printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International journal of pharmaceutics*, 499 (1-2), 376-394.
- [115] Smith, D., Kapoor, Y., Hermans, A., Nofsinger, R., Kesisoglou, F., Gustafson, T.P., Procopio, A. (2018). 3B printed capsules for quantitative regional absorption studies in the GI tract. *International journal of pharmaceutics*, 550 (1-2), 418-428.

- [116] Wan, L.S., Lim, L.Y. (1992). Drug release from heat-treated polyvinyl alcohol films. *Drug development and industrial pharmacy*, 18 (17), 1895-1906.
- [117] Davies, N.M., Fair, S.J., Hadgraft, J., Kellaway, I.W. (1991). Evaluation of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. I. Viscous solutions. *Pharmaceutical research*, 8 (8), 1039-1043.
- [118] Garlotta, D. (2001). A literature review of poly (lactic acid). *Journal of Polymers and the Environment*, 9 (2), 63-84.
- [119] Hartmann, M. (1998). High molecular weight polylactic acid polymers, *Biopolymers from renewable resources* içinde (s. 367-411). Springer.
- [120] Mohanty, A.K., Misra, M., Drzal, L.T. (2005). *Natural fibers, biopolymers, and biocomposites*. CRC press.
- [121] Labet, M., Thielemans, W. (2009). Synthesis of polycaprolactone: a review. *Chemical society reviews*, 38 (12), 3484-3504.
- [122] Mohamed, R.M., Yusoh, K. (2016). A review on the recent research of polycaprolactone (PCL). *Advanced materials research*, 1134, 249-255.
- [123] Crowley, M.M., Zhang, F., Repka, M.A., Thumma, S., Upadhye, S.B., Kumar Battu, S., McGinity, J.W., Martin, C. (2007). Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I. *Drug development and industrial pharmacy*, 33 (9), 909-926.
- [124] Korte, C., Quodbach, J. (2018). Formulation development and process analysis of drug-loaded filaments manufactured via hot-melt extrusion for 3B-printing of medicines. *Pharmaceutical development and technology*, 23 (10), 1117-1127.
- [125] Solanki, N.G., Tahsin, M., Shah, A.V., Serajuddin, A.T. (2018). Formulation of 3B 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.
- [126] Sadia, M., Sośnicka, A., Arafat, B., Isreb, A., Ahmed, W., Kelarakis, A., Alhnan, M.A. (2016). Adaptation of pharmaceutical excipients to FDM 3B printing for the fabrication of patient-tailored immediate release tablets. *International journal of pharmaceuticals*, 513 (1-2), 659-668.
- [127] Maniruzzaman, M., Boateng, J.S., Snowden, M.J., Douroumis, D. (2012). A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products. *International Scholarly Research Notices*, 2012

- [128] Iyer, R.M., Hegde, S., DiNunzio, J., Singhal, D., Malick, W. (2014). The impact of roller compaction and tablet compression on physicochemical properties of pharmaceutical excipients. *Pharmaceutical Development and Technology*, 19 (5), 583-592.
- [129] Dumpa, N., Butreddy, A., Wang, H., Komanduri, N., Bandari, S., Repka, M.A. (2021). 3B printing in personalized drug delivery: An overview of hot-melt extrusion-based fused deposition modeling. *International Journal of Pharmaceutics*, 600, 120501.
- [130] Guideline, I.H.T. (2005). Impurities: guideline for residual solvents Q3C (R5). *Current Step*, 4, 1-25.
- [131] Witschi, C., Doelker, E. (1997). Residual solvents in pharmaceutical products: acceptable limits, influences on physicochemical properties, analytical methods and documented values. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 43 (3), 215-242.
- [132] Dwivedi, A. (2002). Residual solvent analysis in pharmaceuticals. *Pharmaceutical Technology Europe*, 14 (12)
- [133] Champion, J.A., Katare, Y.K., Mitragotri, S. (2007). Particle shape: a new design parameter for micro-and nanoscale drug delivery carriers. *Journal of controlled release*, 121 (1-2), 3-9.
- [134] Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J.T., Kim, H., Cho, J.M., Yun, G., Lee, J. (2014). Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 9 (6), 304-316.
- [135] Sun, J., Wang, F., Sui, Y., She, Z., Zhai, W., Wang, C., Deng, Y. (2012). Effect of particle size on solubility, dissolution rate, and oral bioavailability: evaluation using coenzyme Q10 as naked nanocrystals. *International journal of nanomedicine*, 7, 5733.
- [136] Junghanns, J.-U.A., Müller, R.H. (2008). Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. *International journal of nanomedicine*, 3 (3), 295.
- [137] Williams, H.D., Trevaskis, N.L., Charman, S.A., Shanker, R.M., Charman, W.N., Pouton, C.W., Porter, C.J. (2013). Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacological reviews*, 65 (1), 315-499.

- [138] Zhang, Y., Chan, H.F., Leong, K.W. (2013). Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. *Advanced drug delivery reviews*, 65 (1), 104-120.
- [139] Bajpai, S., Kirar, N. (2016). Swelling and drug release behavior of calcium alginate/poly (sodium acrylate) hydrogel beads. *Designed Monomers and Polymers*, 19 (1), 89-98.
- [140] Bhasarkar, J., Bal, D. (2019). Kinetic investigation of a controlled drug delivery system based on alginate scaffold with embedded voids. *Journal of applied biomaterials & functional materials*, 17 (2), 2280800018817462.
- [141] Wong, B.S., Teoh, S.-H., Kang, L. (2012). Polycaprolactone scaffold as targeted drug delivery system and cell attachment scaffold for postsurgical care of limb salvage. *Drug delivery and translational research*, 2 (4), 272-283.
- [142] Braga, R.J., Mendlowicz, M.V., Marrocos, R.P., Figueira, I.L. (2005). Anxiety disorders in outpatients with schizophrenia: prevalence and impact on the subjective quality of life. *Journal of psychiatric research*, 39 (4), 409-414.
- [143] Wannmacher, L. (2004). Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros? *Uso racional de medicamentos--temas seleccionados, Brasilia*, 1 (12), 06.
- [144] Buchanan, R.W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D.L., Noel, J.M., Boggs, D.L., Fischer, B.A., Himelhoch, S., Fang, B., Peterson, E., Aquino, P.R. (2010). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia bulletin*, 36 (1), 71-93.
- [145] Tamminga, C. (1997). The promise of new drugs for schizophrenia treatment. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 42 (3), 265-273.
- [146] Callaghan, J.T., Bergstrom, R.F., Ptak, L.R., Beasley, C.M. (1999). Olanzapine. *Clinical pharmacokinetics*, 37 (3), 177-193.
- [147] Cutler, A.J., Mattingly, G.W., Nasrallah, H.A. (2013). Challenges and Opportunities in Schizophrenia Treatment.
- [148] Lublin, H., Eberhard, J., Levander, S. (2005). Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics. *International clinical psychopharmacology*, 20 (4), 183-198.
- [149] Nasrallah, H. (2003). A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 83-96.

- [150] De Hert, M., Detraux, J., Van Winkel, R., Yu, W., Correll, C.U. (2012). Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews Endocrinology*, 8 (2), 114-126.
- [151] Haddad, P.M., Sharma, S.G. (2007). Adverse effects of atypical antipsychotics. *CNS drugs*, 21 (11), 911-936.
- [152] Shirzadi, A.A., Ghaemi, S.N. (2006). Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harvard review of psychiatry*, 14 (3), 152-164.
- [153] Testa, C.G., Prado, L.D., Costa, R.N., Costa, M.L., Linck, Y.G., Monti, G.A., Cuffini, S.L., Rocha, H.V. (2019). Challenging identification of polymorphic mixture: Polymorphs I, II and III in olanzapine raw materials. *International journal of pharmaceutics*, 556, 125-135.
- [154] Joseph, E., Reddi, S., Rinwa, V., Balwani, G., Saha, R. (2017). Design and *in vivo* evaluation of solid lipid nanoparticulate systems of Olanzapine for acute phase schizophrenia treatment: Investigations on antipsychotic potential and adverse effects. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 315-325.
- [155] ICH (2005): Validation Of Analytical Procedures: Text And Methodology Q2(R1). International Conference on Harmonisation. ICH Secretariat, c/o IFPMA, 30 rue de St - Jean, P.O. Box 758, 1211 Geneva 13, Switzerland
- [156] Güven, U.M. (2016): Antihistaminik Etkili Oftalmik Kontrollü Salım Gösteren Farklı Sistemler Üzerinde Çalışmalar. DOKTORA, Anadolu Üniversitesi.
- [157] Tagami, T., Kuwata, E., Sakai, N., Ozeki, T. (2019). Drug incorporation into polymer filament using simple soaking method for tablet preparation using fused deposition modeling. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 42 (10), 1753-1760.
- [158] Chew, S.L., Modica de Mohac, L., Tolulope Raimi-Abraham, B. (2019). 3B-printed solid dispersion drug products. *Pharmaceutics*, 11 (12), 672.
- [159] Dave, R.H., Shah, D.A., Patel, P.G. (2014). Development and evaluation of high loading oral dissolving film of aspirin and acetaminophen. *Journal of pharmaceutical sciences and pharmacology*, 1 (2), 112-122.
- [160] Byun, C., Zheng, Y., Pierce, A., Wagner, W.L., Scheller, H.V., Mohnen, D., Ackermann, M., Mentzer, S.J. (2019). The effect of calcium on the cohesive

- strength and flexural properties of low-methoxyl pectin biopolymers. *Molecules*, 25 (1), 75.
- [161] Commission, E.P., Medicines, E.D.f.t.Q.o., Healthcare (2020): European Pharmacopoeia in: T. E. P. Commission (Ed.). Council of Europe, pp. 335-336.
- [162] USP (2014): General Chapters: Tablet Friability. in: U. S. P. Convention (Ed.), USP37/NF32. Rockville, MD.
- [163] Patil, S.B., Shahi, S.R., Udavant, Y.K., Atram, S.C., Salunke, R.J., Neb, G.B. (2009). Formulation and evaluation of quick dispersible tablet of olanzapine. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development-Online*, 7, 001.
- [164] Fukuda, M., Peppas, N.A., McGinity, J.W. (2006). Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system. *Journal of controlled release*, 115 (2), 121-129.
- [165] Yin, L., Qin, C., Chen, K., Zhu, C., Cao, H., Zhou, J., He, W., Zhang, Q. (2013). Gastro-floating tablets of cephalexin: preparation and *in vitro/in vivo* evaluation. *International journal of pharmaceutics*, 452 (1-2), 241-248.
- [166] Öztürk, A.A., Yenilmez, E., Yazan, Y. (2019). Dexketoprofen trometamol-loaded Eudragit® RL 100 nanoparticle formulation, characterization and release kinetics.
- [167] Kirimlioğlu, G.Y., Öztürk, A.A. (2020). Levocetirizine dihydrochloride-loaded chitosan nanoparticles: formulation and *in vitro* evaluation. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17 (1), 27.
- [168] Zuo, J., Gao, Y., Bou-Chacra, N., Löbenberg, R. (2014). Evaluation of the DDSolver software applications. *BioMed research international*, 2014
- [169] Bhatt, U., Malakar, T.K., Murty, U.S., Banerjee, S. (2021). 3B printing of immediate-release tablets containing olanzapine by filaments extrusion. *Drug Dev Ind Pharm*, 47 (8), 1200-1208.
- [170] Mahmood, F., Hussain, A., Arshad, M.S., Abbas, N., Irfan, M., Qamar, N., Hussain, F., Ghorri, M.U. (2020). Effect of Solublising Aids on The Entrapment of Loratidine in Pre-Fabricated PVA Filaments Used for FDM Based 3B-Printing. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 77 (1), 175-182.
- [171] Hooi, M.T., Phang, S.W., Yow, H.Y., David, E., Kim, N.X., Choo, H.L. (2021). FTIR spectroscopy characterization and critical comparison of poly(vinyl)alcohol

- and natural hydroxyapatite derived from fish bone composite for bone-scaffold. *Journal of Physics: Conference Series*, 2120 (1), 012004.
- [172] Rao, P.S., Ray, U.K., Hiriyanna, S.G., Rao, S.V., Sharma, H.K., Handa, V.K., Mukkanti, K. (2011). Identification of oxidative degradation impurities of Olanzapine drug substance as well as drug product. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 56 (2), 413-418.
- [173] Hong, X., Zou, L., Zhang, J., Wang, L. (2020). Preparation of high molecular weight polyvinyl alcohol by emulsifier-free emulsion polymerization. *E3S Web Conf.*, 206, 02023.
- [174] Korbag, I., Mohamed Saleh, S. (2016). Studies on the formation of intermolecular interactions and structural characterization of polyvinyl alcohol/lignin film. *International Journal of Environmental Studies*, 73 (2), 226-235.
- [175] Macedo, J., Samaro, A., Vanhoorne, V., Vervaet, C., Pinto, J.F. (2020). Processability of poly(vinyl alcohol) Based Filaments With Paracetamol Prepared by Hot-Melt Extrusion for Additive Manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109 (12), 3636-3644.
- [176] Goyanes, A., Buanz, A.B., Basit, A.W., Gaisford, S. (2014). Fused-filament 3B printing (3BP) for fabrication of tablets. *International journal of pharmaceutics*, 476 (1-2), 88-92.
- [177] Goyanes, A., Fina, F., Martorana, A., Sedough, D., Gaisford, S., Basit, A.W. (2017). Development of modified release 3B printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *International journal of pharmaceutics*, 527 (1-2), 21-30.
- [178] Zhang, J., Yang, W., Vo, A.Q., Feng, X., Ye, X., Kim, D.W., Repka, M.A. (2017). Hydroxypropyl methylcellulose-based controlled release dosage by melt extrusion and 3B printing: Structure and drug release correlation. *Carbohydrate polymers*, 177, 49-57.
- [179] Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C., Xie, S. (2010). DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *The AAPS journal*, 12 (3), 263-271.
- [180] Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 67 (3), 217-223.

- [181] Gouda, R., Baishya, H., Qing, Z. (2017). Application of mathematical models in drug release kinetics of carbidopa and levodopa ER tablets. *J. Dev. Drugs*, 6 (02), 1-8.
- [182] Varum, F., Hatton, G., Basit, A. (2013). Food, physiology and drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 457 (2), 446-460.
- [183] McConnell, E.L., Fadda, H.M., Basit, A.W. (2008). Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 364 (2), 213-226.
- [184] Freire, A.C., Basit, A.W., Choudhary, R., Piong, C.W., Merchant, H.A. (2011). Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 415 (1-2), 15-28.
- [185] Akula, P., PK, L. (2018). Effect of pH on weakly acidic and basic model drugs and determination of their *ex vivo* transdermal permeation routes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54 (2)