



FARMASÖTİK ENDÜSTRİDE FARMA 4.0 YAKLAŞIMI

PHARMA 4.0 APPROACH IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Gözde BEBEK¹ , Yağmur AKDAĞ^{1*} , Levent ÖNER¹ 

¹Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara,
Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu derlemede, teknolojiye gelişmelerin farmasötik endüstri bakış açısı ile değerlendirilmesi ve gelişen teknoloji ile ortaya çıkan Farma 4.0 yaklaşımının farmasötik üretim ve Ar-Ge alanlarına etkisinin tartışılması amaçlanmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Farmasötik endüstri, teknolojik gelişmelerin öncelikle uygulandığı en önemli endüstri alanlarından biridir. Bununla birlikte, kaliteli, etkili ve güvenli ilaç üretme gerekliliği çoğu zaman farmasötik endüstrinin teknolojik gelişmeleri eş zamanlı takibi açısından kısıtlayıcı bir etken olarak görülmüştür. İlaç üretiminde konvansiyonel sistemlerin kullanılması ile yaşanan zorluklar, ilaç üreticilerini kaçınılmaz olarak ve teknolojik gelişmeler doğrultusunda verimli alternatifler aramaya yöneltmiştir. Endüstri 4.0 kavramının ortaya çıkması ile bu yaklaşımın farmasötik endüstrideki uygulanabilirliği tartışılmaya başlanmıştır. Yapay zeka, nesnelere interneti, makine öğrenimi ve bulut sistemler, Endüstri 4.0'ın temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Veri ve deney tasarımlarının oldukça önemli olduğu ilaç keşfi ve formülasyon geliştirme alanlarında bu bileşenlerin kullanımı verimlilik, etkililik ve güvenlik açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Endüstri 4.0 kavramının farmasötik alandaki karşılığı olarak tanımlanan Farma 4.0, verimliliği artırmasının yanında çevreci üretim sistemleri kurmayı da vadeden ve böylece sürdürülebilirliği destekleyen bir yaklaşımdır. Yeni endüstri devrimi ile tüm dünyanın büyük bir dönüşüm içerisine girdiği teknoloji çağında, farmasötik endüstrinin de bu gelişmelere en kısa sürede uyum sağlaması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dijitalleşme, endüstri 4.0, farma 4.0, makine öğrenimi, yapay zeka

ABSTRACT

Objective: The purpose of this review is to evaluate developments in technology from the perspective of the pharmaceutical industry and to discuss the impact of Pharma 4.0 approach, which emerged with developing technology, on pharmaceutical production and R&D areas.

Result and Discussion: Pharmaceutical industry is one of the important industrial areas. However, the need to produce quality, effective and safe products has often been seen as a limiting factor in

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yağmur Akdağ
e-posta / e-mail: ymr.akdag@gmail.com, Tel. / Phone: +90 3123051241

Gönderilme / Submitted : 29.12.2022

Kabul / Accepted : 29.04.2023

Yayınlanma / Published : 20.09.2023

the pharmaceutical industry's ability to keep pace with technological advances. With the emergence of Industry 4.0 concept, the applicability of this approach in the pharmaceutical industry has started to be discussed. The use of key components of Industry 4.0 in the pharmaceutical industry, where data and experimental designs are crucial, has great potential for efficiency, efficacy, and safety. Pharma 4.0, which is defined as the pharmaceutical equivalent of Industry 4.0, promises to establish environmentally friendly production systems as well as increase efficiency and thus support sustainability. In the age of technology, where the whole world is undergoing a major transformation with the new industrial revolution, the pharmaceutical industry needs to adapt to these developments as soon as possible.

Keywords: Artificial intelligence, digitalization, industry 4.0, machine learning, pharma 4.0

GİRİŞ

Bilgi ve bilginin doğru kullanılması insanlık tarihinde önemli değişimlerin yaşanmasını sağlamıştır. Tarihte yaşanan bu önemli değişimlerin en önemli örneklerinden biri de endüstri devrimleridir. Endüstri devrimleri tarihsel, sosyal ve teknik açıdan farklılıklar göstermektedir. Bu ana farklılıklar dikkate alındığında endüstri devrimlerini dört döneme ayırabiliriz. 1700'lü yılların sonuna doğru buhar kullanımının keşfedilmesi ile başlayan birinci endüstri devrimi, devamında yaşanacak gelişmelerin öncüsü olmuştur. Endüstrileşmenin ilk aşaması olarak da görülen birinci sanayi devrimi ile insanların çalışma ortamı ve yaptığı işlerin niteliği endüstriye kaymıştır. 1860-1915 yılları arasında yaşandığı kabul edilen ikinci endüstri devriminde ise elektrik enerjisi belirleyici olmuştur. Elektriğin makinelerle aktarılması ile bu dönemde seri üretime geçilmiştir. Dünya savaşları ve yaşanan çeşitli olumsuzlukların ardından dünya devletleri, üretimde daha verimli yaklaşımlar geliştirmek için çalışmalara başlamıştır. Bu çalışmaların sonucunda, bilgi teknolojilerinin de endüstriye entegre edilmesi ile üçüncü endüstri devrimi başlamıştır. Bu dönemde özellikle otomasyonun artması ile üretim hacimleri artırılmış ve yeni gereksinimlerin doğması kaçınılmaz olmuştur. 2000'li yıllara gelindiğinde artık bilgisayarların ve dijital sistemlerin kendine her alanda yer bulduğu görülmektedir. Üzerinde yoğun çalışmalar yapılan insan benzeri sistemlerin endüstriyel açıdan kullanımı değerlendirilmeye başlanmıştır. 2011 yılında Almanya'da yapılan bir fuarda ilk kez sözü edilen dördüncü endüstri devrimi, içinde bulunduğumuz dönemi ifade etmektedir. Endüstri 4.0 terimi, *Internet of Things* (IoT-Nesnelerin İnterneti), yapay zeka, robotik gibi hızla gelişen teknolojileri bir araya getiren endüstri devrimini ifade eder. Bütünleşmiş, otonom ve kendi kendini organize eden üretim sistemleri ile karakterize edilmektedir [1]. Üretim ve Ar-Ge faaliyetlerinin büyük önem taşıdığı farmasötik alanda da Endüstri 4.0 etkileri görülmeye başlanmıştır. Farma 4.0, Endüstri 4.0 uygulamalarına ve veri bütünlüğüne dayalı, geleceğin ilaç endüstrisi için bütünsel bir işletim modelidir [2].

Farmasötik üretimin sıkı denetim altında olması gerekliliği farmasötik endüstrinin gelişmesini pek çok açıdan kısıtlamaktadır. İkinci endüstri devriminden kalma bir alışkanlıkla hâlâ seri üretimin ve kalitenin test edilmesinde ampirik yaklaşımların kullanılması farmasötik endüstrinin durumunu açıklamada oldukça önemli bir ölçüttür. Seri üretimden sürekli üretime geçiş, tasarımla kalite (*Quality by Design-QbD*) ve proses analitik teknoloji (Process Analytical Technology -PAT) gibi yenilikçi yaklaşımlara Farma 4.0 bileşenlerinin entegrasyonu ile ilaç endüstrisi büyük gelişim gösterme potansiyeline sahiptir. İlaç geliştirme ve üretim işlemlerinin daha anlaşılır olması PAT araçlarının kullanımı ile mümkündür. Farma 4.0 bileşenlerinin de PAT araçlarına entegrasyonu ile bir molekülün ilaç haline gelene kadar geçirdiği tüm aşamalar kolaylıkla izlenebilir ve kontrol edilebilir olacaktır. Biyoteknoloji alanında yaşanan gelişmeler tedavilerin bireyselleşmesine doğru yola çıktığını göstermektedir. Böyle bir araştırma ortamında, farmasötik endüstrinin ampirik yaklaşımlara ve seri üretimlere devam etmesi uygun yaklaşımlar değildir. Ar-Ge ve üretim faaliyetlerinde verimliliği artırmak, yeni teknolojilerin var olan sistemlerle bütünleşmesi ile mümkündür. Endüstri 4.0 dijitalleşmeye verdiği önemle verimliliği artırmanın yanı sıra çevreci sistemler geliştirmeyi de hedeflemektedir. Sunduğu yeni yaklaşımlarla karbon ayak izi ve atıkların son derece fazla olduğu bir endüstri alanı olan farmasötik endüstride çevre dostu sistemler geliştirilmesine katkıda bulunacaktır [3]. Günümüzde birçok endüstriyel alanda çevre ve insan odaklı bir yaklaşım olan Endüstri 5.0'dan

bahsedilmeye başlandığı göz önüne alındığında farmasötik endüstrinin de bu atmosfere uyum sağlaması için Farma 4.0'ın gerekli bir adım olduğu açıktır.

Farma 4.0, klinik araştırmalardan ilaç firmaları ve yasal otoriteler arasındaki iletişime kadar oldukça geniş bir alanda uygulanmaktadır ancak bu derleme kapsamında Ar-Ge ve endüstriyel üretim konuları ağırlıklı olarak verilmiştir.

Endüstri Devrimleri

İnsanlık tarihinden bu yana ekonomik ve teknolojik gelişmeler endüstri devrimlerini de beraberinde getirmiştir.

Endüstri 1.0

18. yüzyılda kimya alanındaki gelişmelerle birlikte, gazların davranışını açıklayan bilimsel bilgiler ortaya atılmış, enerji kaynağı olarak kullanılan su ve rüzgârın yerini alabilecek buharı kullanma olasılığı bu bağlamda değerlendirilmiştir. İlk buhar makinesi 1600'lerin sonlarında Hollanda'da Fransız bir mülteci tarafından icat edilmiş, bu icat birinci endüstri devriminin başlangıcı olarak kabul edilmiştir [4].

Endüstri 1.0, farmasötik endüstrinin başlangıç noktasıdır [5]. Bitkisel müstahzarların ilaç olarak kullanımı insanlık tarihine kadar uzanmaktadır. Endüstri 1.0 döneminde, bitkisel, mineral ve hayvansal kaynaklı maddeler elle kontrol edilebilen basit araçlar ve ticari ölçekte makineler yardımıyla öğütülmüş, karıştırılmış ve sıkıştırılabilen ilaç ürünlerine dönüştürülmüştür [6]. Birinci endüstri devriminde ortaya çıkan makinelerden bazıları -tablet baskı makinesi gibi- günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Endüstri 2.0

İkinci endüstri devrimi, elektriğin keşfi ve üretim hattında yeni teknolojilerin kullanılmasıyla başlamıştır. Teknolojik devrim olarak da bilinen ikinci endüstri devrimi 1860-1915 yılları arasındaki hızlı bir sanayileşme ve standardizasyon dönemidir [7]. Teknolojik devrim, farmasötik endüstride, özellikle üretim hattında, makineleşmeye imkan vermiş ve eleme, karıştırma, tablet baskı gibi işlemlerin büyük ölçekte gerçekleştirilmesini, kalite ve süreçlerin izlenebilirliğini mümkün hale getirmiştir [5].

Endüstri 3.0

İkinci Dünya Savaşı'ndan sadece birkaç yıl sonra programlanabilir bilgisayar teknolojilerini kapsayan üçüncü endüstri devrimi gerçekleşmiştir [7]. Bilgisayar ağı, kablosuz iletişim, internet gibi iletişim teknolojileri ile farmasötik üretimde süreçlerin yüksek derecede otomasyonunu içeren sürekli üretim ve aktif kontrol gibi kavramların ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Endüstri 3.0 ile farmasötik endüstride süreç ve ürün kalitesi verilerini gerçek zamanlı olarak sağlamayı amaçlayan Proses Analitik Teknolojisi (*Process Analytical Technology- PAT*) ve kalite hedefli ürün profillerini kontrol etmeyi amaçlayan Tasarımla Kalite (*Quality by Design- QbD*) yer almaya başlamıştır [8-10]. Ancak PAT ve QbD gibi yaklaşımların farmasötik endüstride tam potansiyeline ulaşması için daha fazla teknolojik gelişmeye gereksinim vardır.

Endüstri 4.0

IV. Sanayi Devrimi'nden ilk olarak 2011 yılında Almanya'nın Hannover kentinde düzenlenen Hannover Fuarı'nda söz edilmiştir. Almanya, üretim endüstrisinde dünyanın en rekabetçi ülkelerinden biridir ve bu nedenle Endüstri 4.0 yaklaşımından ilk olarak Almanya'da bahsedilmiş olması tesadüf değildir [11]. Endüstri 4.0'ın ana hedefi, bilgi ve dijitalizasyonu merkeze alarak üretim, ulaşım, sosyal ve diğer tüm alanlarda dönüşümü sağlamaktır. Son yıllarda hızla gelişen bilgi teknolojileri ve yazılım sektörü, dördüncü sanayi devrimini kaçınılmaz kılmıştır. Geleceğin endüstrisinde, dijital sistemlerin kullanımı ile daha bilgiye dayalı, akılcı üretim yöntemleri benimsenerek üretimde verimliliğin artması hedeflenmektedir [12].

Endüstri 4.0, üretim sürecinde yer alan birimlerin ve paydaşların birbiriyle etkileşiminin, üretilen verilere gerçek zamanlı erişiminin, bu sayede katma değer üretiminin sağlanmasını hedeflemektedir [13]. Endüstri 3.0'ın otomatik ve dijital ortamında kazanılan deneyim, farmasötik endüstrinin de Farma 4.0'a geçiş sürecini desteklemektedir [14].

Farmasötik Endüstrinin Mevcut Durumu

Farmasötik endüstride kısa bir zaman öncesine kadar sadece yardımcı ve etkin maddelerin test edilerek, üretimde sabit işlemler kullanılarak, ara ürün ve bitmiş ürünler test edilerek kalitenin sağlandığı gösterilmekteydi [15]. Bu yaklaşımda ana hedef, sabit ve tekrarlanabilir süreçlerin oluşturulmasıdır. Üreticiler tüm üretim ve test süreçlerini otoriteye sunmakla yükümlü olduğu için yapılan küçük bir değişiklik tüm sürecin ve bu sürece ait verilerin yeniden üretilmesini gerektirmektedir. Bu durum da hem yasal otorite hem de ilaç endüstrisi bileşenleri için işgücü kaybına neden olmaktadır. Aynı zamanda geleneksel yaklaşımda tüm süreçler iyi anlaşılabilir ve her aşamada ilgili analizler yapılarak ilerlenmediği için olası bir sorunun kaynağını belirlemek oldukça zordur [15]. Tüm bu kısıtlayıcı etkenler, üreticileri yeni seçenekler aramaya teşvik etmiştir.

21. yüzyılın sonlarına doğru rekabetin ve teknolojinin artan etkisiyle birlikte ilaç endüstrisinin ürün kalitesini artırma, maliyeti azaltma, ürünü pazara sunma süresini kısaltma gibi arayışlar söz konusudur. Bu gereksinimleri karşılamak için ilaçla ilgili otoriteler QbD ve PAT gibi yeni yaklaşımları gündeme getirmiştir [8,9].

QbD, kalitenin bitmiş üründe test edildiği ampirik yaklaşımdan farklı olarak, ürünün henüz geliştirilme aşamasında kalitenin sürece dahil edilmesi gerektiğini savunmaktadır [16]. QbD'nin temel unsurları ICH kılavuzlarında şu şekilde açıklanmıştır. Kalite hedefli ürün profili (QTPP) ürün tasarımının temelini oluşturmaktadır [10,16]. Kritik kalite özellikleri (CQA) amaçlanan ürün kalitesini sağlayabilmek için belirli aralıklarda bulunması gereken tüm özellikleri kapsamaktadır [10]. CQA'lere bağlı kritik işlem parametreleri, karıştırma hızı, sıcaklık, su miktarı gibi özellikleri kapsar ve bu parametreler ürün kalitesine değişen derecelerde etki etme potansiyeline sahiptir [16]. QTPP'nin belirlenmesi ile başlayan ve ürünün yaşam döngüsü süresince geliştirilmeye devam eden tasarım aralığı, İşlem girdileri (materyal özellikleri ve işlem parametreleri) ile kritik kalite özellikleri arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır [17]. QbD'nin önemli bir diğer unsuru olan risk değerlendirilmesi ile materyal özelliklerinden ve işlem parametrelerinden hangilerinin ürünün CQA'ları üzerinde kritik etkiye sahip olduğu belirlenebilmektedir. Neden-sonuç, balık kılıcı veya bilinen diğer isimlerle Ishikawa diyagramı ürün kalitesi üzerinde etkili olan parametreleri tüm yönleriyle göstermeye yarayan bir yaklaşımdır [16,18].

Farmasötik üretim süreci için FDA ve ICH'in mevcut yaklaşımı "Kalite ürünle test edilemez, tasarım ile oluşturulmalıdır." şeklindedir. FDA tanımına göre PAT; üretim sırasında kritik parametrelerin gerçek zamanlı ölçümleriyle üretimi tasarlamak, analiz ve kontrol etmek; işlem sırasında kullanılan maddeler ve işlemin performans özelliklerini saptamak amacıyla geliştirilmiş ve hedeflenen ürün kalitesini sağlamak olan bir sistemdir [9]. PAT, üretim döngülerinin kısaltılmasında, reddedilen ürün sayısının azaltılmasında, gerçek zamanlı analizlerin uygulanmasında ve sürekli üretim işlemlerine geçişte yararlı olabilecek bir yaklaşımdır [16]. Ancak, mevcut tesislerin ekipman ve veri yönetim eksikliği, PAT uygulamasında aksaklıklar yaşanmasına neden olmaktadır.

Geleneksel yöntemle birlikte farmasötik endüstride seri üretim benimsenmiş ve uzun yıllar boyunca değiştirilmeden sürdürülmüştür. Seri üretimde, hammaddelerin doldurulduğu andan üretimin tamamlandığı ana dek hiçbir sistem parametresinde değişiklik yapılmamaktadır. Sürekli üretimde ise üretim süreci boyunca hammadde yüklemesi ve ürünün sistemden alınması devam etmektedir. İşlem parametreleri anlık olarak denetlenebilmekte ve geliştirilebilmektedir [19]. Günümüzde, ilaç üretim işlemi seri üretim ve sürekli üretim operasyonlarının kombinasyonundan oluşmaktadır [20].

Kalitenin ürünle değil tasarım ile test edilmesi gerekliliğini destekleyen QbD ve PAT yaklaşımı, sürekli üretime de katkıda bulunmaktadır. PAT araçlarının kullanımı ile üretim süreci sistematik hale getirilebilmektedir. PAT kılavuzuna göre kritik işlem parametreleri, işlem değişkenleri ve kalite özelliklerinin izlenmesi farklı yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Bu yöntemlere *at-line* (hat üzerinde) ölçüm, *on-line* (çevrimiçi) ölçüm ve *in-line/in-situ* (yerinde) ölçüm örnek olarak verilebilir [21-23].

Gerçek zamanlı serbest bırakma testleri (*Real time release testing* -RTRT), ICH kılavuzunda "tipik olarak işlem verilerine dayanan, işlem içi ve/veya sonuç ürünün kalitesini değerlendirme ve garanti etme yeteneği" olarak tanımlanmaktadır. RTRT, kalite güvencesini artırarak, iyileştirerek ve ayrıca üretkenliği de artırarak farmasötik üretimde süreci daha anlaşılır kılmaktadır [9,10,24,25]. *At-*

line, on-line ve in-line ölçüm gibi gerçek zamanlı testler ve diğer sistematik PAT araçlarının kullanımı sayesinde gerçek zamanlı işlem kontrolü gerçekleştirilebilmektedir. Sürekli üretim için iyi bir örnek olan PAT yaklaşımının benimsenmesi ile sürekli gerçek zamanlı kalite güvencesi ve gerçek zamanlı serbest bırakma sağlanabilir. Bu doğrultuda, ilaç endüstrisinin üretim sistemlerini yenileme ve gerçek zamanlı işlem kontrolü araçlarını üretim yöntemlerine entegre etme çalışmaları hızlanmıştır.

İlaçların üretim aşamasında, tasarımla kalitenin sağlanması ve ürün optimizasyonunda kendi kendine öğrenen ve deneysel sonuçları modelleyebilen yapay sinir ağları sıklıkla kullanılmaktadır [26]. Yapay sinir ağları, insan beyninin bilgiyi işleme işlemini taklit etmek için modellenmiş bilgisayar programlarıdır. Tıpkı insanlar gibi deneyim yoluyla öğrenir veya eğitilirler [27]. Önformülasyon aşamasında bağımsız kritik materyal özellikleri (CMA) ve CPP değişkenleri ile bağımlı QTPP değişkeni arasında ilişki kurmak için yapay sinir ağları kullanılabilir. Farmasötik endüstride formülasyon geliştirmek ve geliştirilen formülasyonu optimize etmek için uzun bir süredir yapay sinir ağları kullanılmaktadır [28,29]. Örneğin, yaş granülasyon işleminde partikül büyüklüğü, akış hızı, sıkıştırılmış ve yığın dansite gibi özellikleri yapay sinir ağları aracılığıyla tahmin etmek için modeller oluşturulmuştur [30]. Ürün kalitesinin önemli bir göstergesi olan çözünme çalışmalarında yapay sinir ağlarının kullanıldığı yaklaşımlar da bulunmaktadır. Farklı yapay sinir ağı yapılarıyla tabletlerde polimer etkisi [31] ve tablet baskı özellikleri gibi işlem parametrelerinin çözünmeye etkisi modellenmiştir [32].

Farma 4.0

Farma 4.0, farmasötik endüstrinin üretim alanında ulaşmayı hedeflediği dijitalizasyon temelli akıllı üretim stratejisidir [33]. Farma 4.0 ilk olarak Endüstri 4.0'ın ilaç endüstrisindeki uygulaması olarak *The International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)* tarafından kullanılmış, Farma 4.0 ile ilgilenen özel bir grup kurulmuştur [34]. Bu gruba göre; Farma 4.0, dijitalizasyon ve ICH Q10 rehberinin bir kombinasyonudur [35], ICH Q10 ve Farma 4.0'dan oluşan operasyon modeli farmasötik kalite sistemi ve Farma 4.0 bileşenlerinden oluşmaktadır. Ürün yaşam döngüsü ve kalite yönetim sistemi kavramları, rehberlere göre uygulanmış, Farma 4.0 ile etkin bir şekilde birleştirilmiştir. Bu sayede kesintisiz bir ürün yaşam döngüsü oluşturmak mümkün olmuştur.

Endüstri 4.0 ve dolayısıyla Farma 4.0 bileşenleri aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Farmasötik Endüstride Yapay Zeka

Yapay zeka en basit haliyle, insan zekasına benzer yeteneklere sahip olan bilgisayarlar olarak tanımlanabilmektedir [36]. Bilgisayarlar uzun yıllardan beri endüstriyel kullanımda olsa da karar verebilen ve öğrenme yeteneğine sahip olan yapay zeka kavramı tüm endüstri alanları için radikal bir yenilik oluşturmaktadır. Tarihsel ve kültürel olarak insanoğlunun kendini doğa üzerinde karar yetisine sahip tek varlık olarak görmesi nedeniyle, yapay zeka kavramının benimsenmesi kolay olmamıştır. Gösterilen tüm dirençlere rağmen yarar-zarar analizi yapıldığında, yapay zeka teknolojilerinin endüstriyel alana çok büyük katkılar vereceği düşünülmektedir [37].

Yapay zeka, ilaç keşif sürecini hızlandırma, kaliteyi artırma ve maliyetleri azaltma potansiyeline sahiptir [38]. Örneğin, şizofrenide ilaç uyuncunu artırmaya yönelik yapay zeka tabanlı hasta izleme platformu geliştirilmiştir. Akıllı telefonlar aracılığı ile ilaç alımını görsel olarak doğrulayan, ilaç konsantrasyon düzeylerine göre test edilen, klinik olarak doğrulanmış bir uygulamadır. Zorlu bir hasta grubu olan şizofrenide 6 ay boyunca uyuncu %90'a çıkarma yeteneği, platformun klinik araştırma ve klinik uygulamada değerini kanıtlamıştır [39]. Bir başka çalışmada kronik böbrek hastalığı ve idiyopatik pulmoner fibrozis için yeni tedavilerin keşfinde yapay zeka ve makine öğrenimi kullanılması ve böylece genler, proteinler ve hastalıklar arasındaki ilişki ağı çözümlenmesi amaçlanmıştır. Makine öğrenimi, veriler arasındaki sistematik bağlantıları kurarken, yapay zeka tabanlı akıl yürütme sistemleri kullanılmaktadır. Bu platform sayesinde, hastalıkların mekanizmalarının anlaşılması, elde edilen sonuçların yeni ilaç geliştirme ve ilaç hedeflerini belirlemede kullanılması mümkün olacaktır. İlaç şirketlerinin uzun yıllardır yaptığı araştırmalar sonucu elinde bulunan büyük miktardaki veriyi, yapay zeka ve makine öğrenimi yetenekleriyle birleştirerek hastalıkların patofizyolojisini belirlemek de amaçlanmaktadır [40]. Bir başka araştırma ise ilaç adayı moleküllerin farmasötik özelliklerini tahmin etme amacıyla kuantum mekaniği ve makine öğrenimini birleştirilmesini hedeflemektedir [41].

Makine Öğrenimi (Machine Learning- ML)

Makine öğrenimi, yapay zekanın bir dalıdır. Veri gövdelerine dayanan hesaplamalı modelleri eğiterek süreçleri modellemeyi amaçlamaktadır. Örneğin ML, önceki deneylerden elde edilen verileri dikkate alarak belirli bir ilaç formülasyonunun stabilitesini tahmin edebilmektedir [42].

Makine öğrenimi alanındaki son gelişmeler, daha hızlı süreç yönetimi, geniş kullanılabilirlik gibi önemli üstünlükler sunmaktadır. Tüm alanlarda olduğu gibi farmasötik endüstride de makine öğrenimine dayalı uygulamalar kullanılmaya başlanmıştır. Farmasötik endüstrinin mevcut durumuna bakıldığında formülasyon geliştirme sürecinde etkin ve yardımcı tüm maddelerin özellikleri göz önünde bulundurularak optimum formülasyonu elde etmek hedeflenmektedir. Bu süreç pahalı, zahmetli ve zaman alıcıdır. Yapay zeka ve makine öğreniminin tahmin gücünden yararlanarak, mevcut verilerden kritik kalite özellikleri, kritik işlem parametrelerini belirlemek formülasyon geliştirme sürecine önemli katkıda bulunacaktır.

Suda çözünmeyen ilaçlar için etkili bir çözündürme tekniği olan amorf katı dispersiyonların fiziksel stabilite sorunu tekniğin gelişmesinin önünde büyük bir engeldir. Stabilite deneylerinin minimum altı ay süreyle test edilmesi gerekmektedir. Bu, zaman alıcı ve tahmin edilemez bir süreçtir. Han ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada katı dispersiyon formülasyonlarının stabilitesi için 8 farklı makine öğrenimi tekniği ile 646 formülasyon verisi kullanılarak tahmin modelleri geliştirilmiştir. Deneysel veriler ve modelleme sonuçlarının karşılaştırılmasıyla tahmin gücü en yüksek olan makine öğrenimi tekniği belirlenmiş ve farklı formülasyonlar için de uygulanabilir olduğu gösterilmiştir [43].

Büyük Veri (Big Data)

Büyük veri, çok çeşitli kaynaklardan hızla oluşturulan ve iletilen büyük, karmaşık veri kümelerini ifade eder [44]. Makine öğrenimi ve yapay zeka gibi veri odaklı yaklaşımların farmasötik endüstri ile uyumlu hale getirilmesiyle, uzun yıllardır elde edilen büyük veriler değerlendirilme fırsatını yakalayacaktır. Aynı zamanda büyük bir hızda üretilmeye devam eden verilerin de sınıflandırılması, depolanması ve kullanımı yenilikçi yaklaşımlar ile sağlanabilir.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) büyük veri kullanımının ilaç geliştirme sürecini hızlandırabileceğine, ilaçların daha etkili ve güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlayabileceğine ve sağlık sistemleri üzerinde olumlu etkileri olabileceğine inanmaktadır. Bununla birlikte, EMA, büyük verinin potansiyel risklerinin de farkında olduğunu ve bu nedenle, veri güvenliği ve veri korumasına özel önem verdiğini belirtmektedir. Büyük verinin tıpta kullanımına yönelik stratejiler geliştirmek amacıyla 2016 yılında özel bir birim kurulmuştur [45].

Bulut Bilişim (Cloud Computing)

“Bulut” terimi genellikle internet için bir metafor olarak kullanılır [46]. Çeşitli kaynaklardan gelen verilerin güvenli bir şekilde işlenmesi ve depolanması gerekliliği bulut bilişim kavramının ortaya çıkmasını sağlamıştır. Aynı zamanda oluşturulan çevrimiçi platformlar sayesinde depolama kapasitesi artırılmıştır. Çevrimiçi dünyaya entegre edilen bulut bilişim sistemleri ile farmasötik endüstride ilaç keşfi ve formülasyon geliştirme sürecinde elde edilen çok sayıdaki veriye erişim kolaylaşmaktadır. Bazı ilaç şirketleri yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesi süreçlerini iyileştirmek, tıbbi görüntüleme verileri gibi büyük boyutlardaki verileri depolamak ve işlemek için bulut bilişim servislerini kullanmaya başlamıştır [47,48]. Sağlık sektörünün son eğilimlerinden birisi olan giyilebilir cihazlardan gelen hasta verileri de bulut tabanlı uygulamalarda tedavi amaçlı depolanabilmektedir [49].

Medikal Nesnelerin İnterneti (IoMT)

Medikal nesnelerin interneti, nesnelerin interneti teknolojisinin tıbbi cihazlarda kullanımını yansıtan kavramdır [50]. Nesnelerin interneti kavramının ortaya çıkması sonucu internete bağlanabilen tüm cihazlardan gerçek zamanlı sinyal ve veri almak mümkün olmaktadır. Tıbbi amaçlı kullanımı olan cihazlardan hastaların sağlık verilerini sürekli olarak toplamak önemli bir gelişmedir. Sağlık hizmetlerinde nesnelerin interneti teknolojisi kullanımı konusunda en çok üzerinde durulan cihazlar kalp atışı, vücut sıcaklığı gibi verileri toplayarak uzaktan hasta izlemeye imkan tanıyan cihazlardır.

Giyilebilir cihazlar (*wearable devices*) olarak adlandırılan bu cihazlar hem hasta hem de sağlık sağlayıcılarına önemli üstünlükler sunma potansiyeline sahiptir.

Medikal nesnelerin interneti kavramının bazı uygulamaları aşağıda belirtilmiştir:

Şeker İzleme: Diyabetli hastalarda en sık karşılaşılan sorun, her öğünde şeker düzeyi ölçümüne uyuncun düşük olmasıdır. Var olan cihazlarla şeker düzeylerini ölçmek ve kaydetmek bazı hastalar için zahmetli bulunmaktadır. Aynı zamanda bu ölçümler hastanın sadece test yapılan andaki şeker düzeyini bildirmektedir. Şeker düzeylerinin sürekli değişkenlik gösterdiği hastalarda periyodik ölçümler yeterli görülmemektedir. IoT cihazları hastaların gün içindeki şeker düzeyindeki değişimlerin sürekli olarak izlenmesine olanak tanımaktadır. Bu cihazlar sayesinde manuel olarak kayıt tutulmasına gerek kalmadan veriler kaydedilmektedir. Şeker düzeyinde ciddi bir anormallik tespit edildiğinde hasta cihaz tarafından uyarılabilmektedir [51].

Kalp Ritmi İzleme: Sağlık tesislerinde bulunan hastalar için bile kalp ritmi izlemi zor olabilmektedir. Ayrıca periyodik olarak izlem yapmak, kalp ritmindeki dalgalanmaların gözden kaçırılmasına neden olabilmektedir. Sürekli kardiyak izlem için kullanılan geleneksel cihazlar hastaların sürekli olarak kablolarla makineye bağlanmasını gerektirir ve bu da hastaların hareketlilikleri üzerinde çok büyük bir kısıtlayıcıdır. Günümüzde kalp atış hızı takibi için çeşitli küçük IoT cihazları bulunmaktadır [52].

Depresyon ve Ruh Hali İzlemi: Depresyon belirtileri ve hastaların genel ruh halinin geleneksel sistemlerle elde edilmesi oldukça zor sağlık verileridir. Bu amaçla geliştirilen "*Mood-aware*" IoT cihazları hastanın kalp atışı ve kan basıncı gibi verileri toplayıp analiz ederek hastanın ruhsal durumu hakkında bilgi edinilmesini sağlayabilmektedir. Bu cihazlar, hastalık tanısı için çok net veriler sunmasa da sağlık personeline elde ettikleri verilerle yardımcı olabilmektedirler [53].

2012'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ikinci nesil bir antipsikotik ajan olan aripiprazolün sensör gömülü bir versiyonu olan Abilify MyCite®'in kullanımına onay vermiştir [54]. Bu ilaç, yasal otorite tarafından onaylanan ilk ilaç-cihaz kombinasyonu olması nedeniyle tüm ilgileri üzerinde toplamıştır. Abilify MyCite®, birbirleriyle bağlantılı tablet, yama, uygulama, gösterge paneli ve iletişim alanından oluşan bir sistemdir ve yutulduktan sonra, giyilebilir bir Bluetooth yaması sayesinde akıllı telefona sinyal göndererek günlük verilerin tümünün tek bir yerde görülmesini sağlamaktadır [55].

Proteus Discover ise yine FDA tarafından 2012 yılında onaylanan ve günümüzde birkaç farklı ilaçla kullanılabilen dijital ilaç izleme sistemi olarak tasarlanmış bir tıbbi üründür. Bu sistem, ilacın içine yerleştirilmiş bir mikroçip ve giyilebilir bir yamadan oluşur. Mikroçip, ilacın alındığını algılar ve bu bilgiyi giyilebilir yamaya gönderir. Yama, bu bilgiyi kullanarak hasta davranışlarını ve ilaç kullanımını takip etmek için tasarlanmış bir uygulama aracılığıyla ilaç alım verilerini gösterir [56].

IoT teknolojisi aynı zamanda farmasötik üretimde de kendine yer bulabilecek potansiyele sahiptir. Verimliliği artırmak ve zaman tasarrufu sağlamak için ilaç endüstrisinde seri üretimden sürekli üretime geçiş konusunda çalışmalar yapılmaktadır. IoT tabanlı üretim cihazları operasyonel verileri gerçek zamanlı olarak diğer cihazlara ve üretim sorumlularına ileterek sürekli üretime katkı sağlamaktadır [57].

Çevresel Sürdürülebilirlik ve Endüstri 4.0

Birleşmiş Milletler, sürdürülebilirliği, gelecek nesiller de dahil olmak üzere herkes için daha sürdürülebilir bir refah sağlamak amacıyla; adaletsizlik, eşitsizlik, iklim değişikliği, çevresel bozulma ve çevre kirliliği gibi küresel sorunları ele almayı hedefleyen hareket olarak tanımlamaktadır [58]. Çevresel sürdürülebilirlik ise esas olarak çevresel sistemlerin dengesine, doğal kaynakların tüketimine ve ekolojik bütünlüğe odaklanmaktadır [59].

Son dönemde üretimde gündemde olan sürdürülebilir üretim kavramı, sürdürülebilir kalkınma hedeflerini endüstri ile bütünleştirmeyi amaçlamaktadır [60]. Sürdürülebilir kalkınma hedefleri ile çevresel, sosyal ve ekonomik verimliliğin artması amaçlanmaktadır.

Tüm bu potansiyeline rağmen Endüstri 4.0'ın ana odak noktası dijitalleşmedir ve çevresel sürdürülebilirlik, yeşil üretim gibi konular ikinci planda kalmaktadır. Endüstri 5.0'ın; sürdürülebilir, insan odaklı, esnek bir endüstriye geçişte araştırma ve inovasyonu merkeze alarak mevcut Endüstri 4.0 yaklaşımını tamamlaması ve kaynakların korunması, iklim değişikliği, sosyal istikrar dahil olmak üzere toplumsal sorunlara çözüm sağlamada aktif bir rol oynaması hedeflenmektedir [61]. Farmasötik

endüstride de Farma 4.0 ile birlikte Farma 5.0 hedefleri de belirlenmeli ve özellikle çevreci ve sürdürülebilir yaklaşımlar üzerinde daha çok durulmalıdır.

Enerji tüketiminde, karbon ayak izinde ve atık üretiminde azalma, farmasötik endüstrinin sürdürülebilirlik çabalarının özü olarak kabul edilmektedir [62]. Katı dozaj şekillerinin üretim işleminde yer alan granülasyon ve kaplama yöntemleri, farmasötik üretim tesislerinden kaynaklanan sera gazı emisyonunu önemli ölçüde artıran yöntemlerdir [63,64]. 2018 yılı istatistiklerine göre 52 milyon ton CO₂ üretimi ile farmasötik endüstri yeşil bir endüstri olmaktan çok uzaktır [65]. Farma 4.0 uygulamalarının kolaylıkla uygulanabileceği sürekli üretim [66], IoT ve yapay zeka tabanlı üretim sistemleri, verimliliği ve esnekliği artırmanın yanında atıkları azaltarak karbon emisyonunun azalmasını sağlayacaktır [67]. Çin ve Alman şirketlerde yapılan bir araştırmaya göre endüstriyel üretimde dijitalleşmenin enerji tüketimini azaltarak çevresel sürdürülebilirliğe katkı sunacağı düşünülmektedir [68].

SONUÇ VE TARTIŞMA

İnsanlık tarihi boyunca yaşanan gelişmeler çeşitli endüstri alanlarında etkisini göstermiştir. Farmasötik endüstri de bu alanlardan biridir. Farmasötik endüstride kaliteli, etkili ve güvenli ilaç üretmek ana hedeftir. Bu gereklilikleri sağlamadan üretim yapan ilaç şirketleri yasal otoritelerden onay alamaz. Bu nedenle ilk olarak bu gereklilikleri yerine getirmek hedeflenmektedir. Bu durum, teknolojik gelişmelerin hız kazandığı son yüzyılda farmasötik endüstrinin diğer alanlara nispeten teknolojik gelişmeleri geriden takip etmesine neden olmuştur. Kalitenin sağlandığını göstermek için uzun yıllar boyunca ampirik yaklaşım kullanılmıştır. Bu yaklaşımda kalitenin sağlandığı test edilerek gösterilmektedir. Kalitenin test edilerek gösterilmesi yaklaşımının yetersizliği gelişen teknolojinin desteği ile net bir şekilde anlaşılmıştır. Zahmetli ve maliyetli olan ilaç geliştirme faaliyetlerinde kullanılmak üzere proses analitik teknolojisi (PAT) ve tasarımla kalite (QbD) yaklaşımları öne sürülmüştür. Bu yaklaşımlar ile farmasötik ürünlerin kalitesi sonuç ürün üzerinde yapılan testlerle değil süreç boyunca gösterilmektedir. Bu sayede üretim sürecinde yapılan değişikliklerin kalite üzerindeki etkisi erken safhalarda görülerek hızlı aksiyon alınabilmektedir. PAT kavramlarından biri olan tasarım aralığı, farmasötik ürünlerin sağlanması gereken özellikleri belirli limitler arasında tutmayı hedeflemektedir. Bu kavram sayesinde ampirik yaklaşıma kıyasla geniş bir alanda çalışılarak tasarım alanı içerisinde yapılan değişiklik için otoriteden tekrar onay alınması gerekliliği ortadan kaldırılmış olur [17]. Ruhsatlandırma süreçlerinde yaşanan aksaklıklar ve uzun değerlendirme süreleri ilaç endüstrisinin gelişimini yavaşlatan unsurlardan biridir. Benimsenen yeni yaklaşımlarla birlikte sağlık otoriteleri ve endüstri arasında eş zamanlı iletişim ve veri paylaşımının güçlendirilmesi hedeflenmektedir. QbD ve PAT yaklaşımlarına ek olarak Farma 4.0'ın dijital olanaklarından yararlanılarak ruhsatlandırma sürecinin ve böylece ilaçların piyasa çıkışının hızlanması önündeki engellerin sistematik olarak aşılacağı öngörülmektedir.

QbD ve PAT, ampirik yaklaşıma kıyasla çok daha modern ve sistematik yaklaşımlar olmasına rağmen içinde bulunduğumuz teknoloji çağının hâlâ gerisinde bulunmaktadır. Bu sistemleri kullanabilmek için de çok sayıda deney yapılması ve veri elde edilmesi gerekliliği, insan gücüne duyulan ihtiyacın sürmesine neden olmaktadır. Bilgisayar ve yapay zeka tabanlı uygulamaların aksine bu sistemler fiziksel dünya ile daha çok ilgilidir. Bu durum farmasötik endüstrideki üretim süreçlerinin kısılmasını ve farmasötik endüstrinin hızlı gelişim gösterebilen bir endüstri alanı olmasını engellemektedir [69].

Son yıllarda yaşanan teknolojik gelişmeler her alan gibi farmasötik endüstriyi de etkilemiştir. Üretim süreçlerinde verimliliği artırma konusunda büyük vaatlerde bulunan yeni sistemler dikkatleri üzerine çekmeyi başarmıştır. Önceleri bilim kurgu romanları ile hayatlarımıza giren yapay zeka kavramı artık adından ciddi anlamda söz ettirmektedir. Özellikle makine öğrenimi gibi gelişme gösteren sistemler üzerine kurulu olan yapay zeka teknolojisi pek çok sürecin minimum zaman ve maliyetle tamamlanmasını mümkün kılmaktadır [70].

Tüm bu teknolojik gelişmelerin ilaç endüstrisinde kullanımını içeren kavram Farma 4.0 olarak adlandırılmaktadır. Ham maddeden başlayarak hastanın tedavi izlemine kadar her basamakta etkili olması beklenen teknolojik gelişmeler farmasötik endüstrinin geleceği olarak görülmektedir. Son

zamanlarda kişiselleştirilmiş tıptan sıkça söz edilmesi bu teknolojiye duyulan ihtiyacı gözler önüne sermektedir. Yapay zeka destekli gen dizilimi programları sayesinde potansiyel hastalıklar henüz semptom göstermeden teşhis edilebilir duruma gelmiştir [71]. Hastalıkların teşhisi kadar önem taşıyan bir diğer konu ise tedavilerin kişiye özel uygulanabilmesidir. Geleneksel yöntemlerin takip edildiği dönemlerde “ortalama hasta fenotipi” dikkate alınarak tedaviler geliştirilmiş ve ilaç üretimleri yapılmıştır. Farmasötik endüstrinin seri üretim yapmasını mümkün kılan bu anlayış hastaları bireysel olarak değerlendirmek yerine istatistiksel ortalama verilerini kullanır. Farma 4.0 yaklaşımı ile uygulanmasının mümkün olduğu düşünülen esnek üretim sistemleri hasta odaklı tedavilere geçişi sağlayacaktır. Aynı zamanda IoT cihazlarının medikal veri toplayarak tam zamanlı izleme katkı sunması sayesinde tedavi protokolleri hasta odaklı olarak güncellenebilir duruma gelecektir. Tüm bu nedenler göz önüne alındığında bireyselleştirilmiş tedavi kavramı Farma 4.0 uygulamaları ile mümkün kılınabilmektedir [72].

Farmasötik endüstrinin bir anda Farma 4.0'a geçiş yapması gerçekçi bir beklenti olmamakla birlikte tüm dünyanın hızla bu sistemle bütünleşmeye başladığı gerçeği unutulmamalıdır. Mevcut durumda PAT ve QbD yaklaşımları dahi tam olarak uygulanmamaktadır. Var olan sistemleri yenileri ile değiştirmek belirli zaman alacaktır, teknolojik gelişmeler zamanla üretim süreçleri ile birleştirilmelidir.

Farma 4.0'ın içinde barındırdığı nesnelerin interneti ve bulut bilişim gibi kavramlar kaçınılmaz olarak akıllara güvenlik sorunlarını getirmektedir. Özellikle kişisel verilerin korunması konusunda siber güvenlik yetersiz görülmektedir. Son zamanlarda özellikle finans sektöründe sıkça karşılaşılan siber saldırıların, Farma 4.0 uygulaması sırasında sağlık verilerini elde etme amaçlı yaşanabileceği düşünülmektedir. Bu gibi olumsuzlukların üstesinden gelebilmek için siber güvenlik kavramı çok büyük önem taşımaktadır. Bulut sistemlerine aktarılan verilerin güvenli bir şekilde depolanması yine teknolojik gelişmelerin yararlarından biri olarak karşımıza çıkan şifreleme yöntemleri ile mümkün kılınmalıdır [73].

Mühendislik ve eczacılık alanlarının kesişimi gibi düşünülebilecek olan Farma 4.0, farmasötik endüstri açısından önemli üstünlükleri barındırmaktadır. Hem ilaç şirketlerine hem hastalara hem de sağlık otoritelerine kolaylıklar sunması Farma 4.0'ı göz ardı edilmemesi gereken bir konu durumuna taşımaktadır. Ayrıca yeni teknolojilerin endüstriyel alanda kullanımının çevreci faaliyetlerde bulunacağı ve sürdürülebilirlik kavramına katkı vereceği, uygulamaya geçen diğer endüstriyel alanlarda gösterilmiştir. Farmasötik endüstri de Farma 4.0 ile Birleşmiş Milletler'in kalkınma hedeflerinden olan çevresel sürdürülebilirlik ve yeşil kimya (*Green Chemistry*) uygulamaları olarak adlandırılan kimyasal atıkları azaltma politikalarına destek vermiş olacaktır [74].

Gelecek, bugün alınan kararlar ile şekillendirilmektedir. Söğüt ağacından asetilsalisilik asit sentezi ile başlayan farmasötik endüstri serüveni teknoloji çağına girmiş ve ona uyum sağlamaya başlamış durumdadır. Yabancı sermayeli pek çok şirket yapay zeka ve makine öğrenimini çeşitli alanlarda kullanmaya başlamıştır. Birkaç sene içinde bu girişimlerin artması ve tele-sağlık olarak da adlandırılan sağlık teknolojilerinin hayatımızda daha çok yer alması beklenmektedir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: G.B., Y.A.Ç., L.Ö.; Tasarım: G.B., Y.A.Ç., L.Ö.; Denetim: G.B., Y.A.Ç., L.Ö.; Kaynaklar: G.B., Y.A.Ç., L.Ö.; Malzemeler: G.B., Y.A.Ç.; Veri Toplama ve/veya İşleme: G.B., Y.A.Ç.; Analiz ve/veya Yorumlama: G.B., Y.A.Ç., L.Ö.; Literatür Taraması: G.B., Y.A.Ç., L.Ö.; Makalenin Yazılması: G.B., Y.A.Ç.; Kritik İnceleme: G.B., Y.A.Ç., L.Ö.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

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

KAYNAKLAR

1. Suleiman, Z., Shaikholla, S., Dikhanbayeva, D., Shehab, E., Turkyilmaz, A. (2022). Industry 4.0: Clustering of concepts and characteristics. *Cogent Engineering*, 9(1), 2034264. [CrossRef]
2. Pharma 4.0™: Hype or Reality? (2018, July 1). Erişim adresi <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/july-august-2018/pharma-40tm-hype-or-reality> Erişim tarihi: 01.10.2022.
3. Burritt, R., Christ, K. (2016). Industry 4.0 and environmental accounting: a new revolution? *Asian Journal of Sustainability and Social Responsibility*, 1(1), 23-38. [CrossRef]
4. Stearns, P. N. (2020). *The industrial revolution in world history*. Routledge. p.19.
5. Arden, N.S., Fisher, A.C., Tyner, K., Lawrence, X.Y., Lee, S.L., Kopcha, M. (2021). Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. *International Journal of Pharmaceutics*, 602, 120554. [CrossRef]
6. Anderson, S. (2005). *Making Medicines: A Brief History of Pharmacy and Pharmaceuticals*, London, p.37.
7. Groumos, P.P. (2021). A critical historical and scientific overview of all industrial revolutions. *IFAC-PapersOnLine*, 54(13), 464-471. [CrossRef]
8. Quality: Quality by Design (QbD) - European Medicines Agency. (2018, September 17). Erişim adresi: <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/researchdevelopment/scientificguidelines/quality/quality-quality-design-qbd#guidelines> section. Erişim Tarihi: 01.10.2022.
9. PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufac. (2018, August 24). Erişim adresi <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pat-framework-innovative-pharmaceutical-development-manufacturing-and-quality-assurance>. Erişim Tarihi: 01.10.2022.
10. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development - European Medicines Agency. (2018, September 17). Erişim adresi <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development>. Erişim Tarihi: 01.10.2022.
11. Zhou, K., Liu, T., Zhou, L. (2015, August). Industry 4.0: Towards future industrial opportunities and challenges. In 2015 12th International conference on fuzzy systems and knowledge discovery (FSKD) (pp. 2147-2152). IEEE. [CrossRef]
12. Nair, M. M., Tyagi, A. K., Sreenath, N. (2021, January). The future with industry 4.0 at the core of society 5.0: open issues, future opportunities and challenges. In 2021 International Conference on Computer Communication and Informatics (ICCCI) (pp. 1-7). IEEE. [CrossRef]
13. Pamuk, N.S., Soysal, M. (2018). Yeni sanayi devrimi endüstri 4.0 üzerine bir inceleme. *Verimlilik Dergisi*, (1), 41-66. from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/verimlilik/issue/34982/388198>. Erişim tarihi: 01.10.2022.
14. Zakoldaev, D.A., Shukalov, A.V., Zharinov, I.O. (2019, June). From Industry 3.0 to Industry 4.0: production modernization and creation of innovative digital companies. In IOP Conference Series: Materials Science and Engineering (Vol. 560, No. 1, p. 012206). IOP Publishing. [CrossRef]
15. Mike, F., Pehlivan, S.B., Öner, L. (2013). Farmasötik ürünlerde tasarımla kalite yaklaşımı. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 2, 203-230.
16. Pramod, K., Tahir, M.A., Charoo, N.A., Ansari, S.H., Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(3), 129. [CrossRef]
17. Garcia, T., Cook, G., Nosal, R. (2008). PQLI key topics-criticality, design space, and control strategy. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 3(2), 60-68. [CrossRef]
18. ICH Q9 Quality risk management - European Medicines Agency. (2015, September 1). Erişim adresi <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management> Erişim Tarihi: 01.10.2022.
19. Lee, S.L., O'Connor, T.F., Yang, X., Cruz, C.N., Chatterjee, S., Madurawe, R.D., Woodcock, J. (2015). Modernizing pharmaceutical manufacturing: From batch to continuous production. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 10(3), 191-199. [CrossRef]
20. Allison, G., Cain, Y.T., Cooney, C., Garcia, T., Bizjak, T.G., Holte, O., Jagota, N., Komasa, B., Korakianiti, E., Kourti, D., Madurawe, R., Morefield, E., Montgomery, F., Nasr, M., Randolph, W., Robert, J.L., Rudd, D., Zezza, D. (2015). Regulatory and quality considerations for continuous manufacturing. May 20-21, 2014 continuous manufacturing symposium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(3), 803-812. [CrossRef]
21. Bioprocess monitoring and control (*off-line, at-line, on-line, in-line / in-situ*). Erişim adresi <https://www.hamiltoncompany.com/process-analytics/process-analytical-technology/bioprocess-monitoring-and-control>. Erişim Tarihi: 01.10.2022.
22. Biechele, P., Busse, C., Solle, D., Scheper, T., Reardon, K. (2015). Sensor systems for bioprocess monitoring. *Engineering in Life Sciences*, 15(5), 469-488. [CrossRef]
23. Shek, C.F., Betenbaugh, M. (2021). Taking the pulse of bioprocesses: At-line and in-line monitoring of mammalian cell cultures. *Current Opinion in Biotechnology*, 71, 191-197. [CrossRef]

24. Jiang, M., Severson, K.A., Love, J.C., Madden, H., Swann, P., Zang, L., Braatz, R.D. (2017). Opportunities and challenges of real-time release testing in biopharmaceutical manufacturing. *Biotechnology and Bioengineering*, 114(11), 2445-2456. [CrossRef]
25. Real time release testing-European Medicines Agency. (2014, April 13). Erişim adresi <https://www.ema.europa.eu/en/real-time-release-testing>. Erişim Tarihi: 01.10.2022.
26. Teja, T.B., Sekar, M., Pallavi, T., Mettu, S., Murthy, T.E.G., Mat Rani, N.N.I., Bramhachari, P.V., Bonam, S.R. (2022). Role of artificial neural networks in pharmaceutical sciences. *Journal of Young Pharmacists*, 14(1), 6-14. [CrossRef]
27. Agatonovic-Kustrin, S., Beresford, R. (2000). Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 22(5), 717-727. [CrossRef]
28. Aktas, E., Eroglu, H., Kockan, U., Oner, L. (2013). Systematic development of pH-independent controlled release tablets of carvedilol using central composite design and artificial neural networks. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(8), 1207-1216. [CrossRef]
29. Güler, G.K., Eroglu, H., Öner, L. (2017). Development and formulation of floating tablet formulation containing rosiglitazone maleate using artificial neural network. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 39, 385-397. [CrossRef]
30. Kesavan, J.G., Peck, G.E. (1996). Pharmaceutical granulation and tablet formulation using neural networks. *Pharmaceutical Development and Technology*, 1(4), 391-404. [CrossRef]
31. Ibrić, S., Djuriš, J., Paročić, J., Djurić, Z. (2012). Artificial neural networks in evaluation and optimization of modified release solid dosage forms. *Pharmaceutics*, 4(4), 531-550. [CrossRef]
32. Leane, M.M., Cumming, I., Corrigan, O.I. (2003). The use of artificial neural networks for the selection of the most appropriate formulation and processing variables in order to predict the *in vitro* dissolution of sustained release minitables. *AAPS PharmSciTech*, 4(2), 129-140. [CrossRef]
33. Barenji, R.V., Akdag, Y., Yet, B., Oner, L. (2019). Cyber-physical-based PAT (CPbPAT) framework for Pharma 4.0. *International Journal of Pharmaceutics*, 567, 118445. [CrossRef]
34. Kumar, S.H., Talasila, D., Gowrav, M.P., Gangadharappa, H.V. (2020). Adaptations of Pharma 4.0 from Industry 4.0. *Drug Invention Today*, 14(3).
35. Pharma 4.0 Operating Model | Industry 4.0 | ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering. (2021, October 21). Erişim adresi <https://ispe.org/initiatives/pharma-4.0> Erişim Tarihi: 05.10.2022.
36. Henstock, P.V. (2019). Artificial intelligence for pharma: Time for internal investment. *Trends in Pharmacological Sciences*, 40(8), 543-546. [CrossRef]
37. Devagiri, J.S., Paheding, S., Niyaz, Q., Yang, X., Smith, S. (2022). Augmented reality and artificial intelligence in industry: Trends, tools, and future challenges. *Expert Systems with Applications*, 207, 118002. [CrossRef]
38. 43 Pharma Companies Using Artificial Intelligence in Drug Discovery. Erişim adresi <https://blog.benchsci.com/pharma-companies-using-artificial-intelligence-in-drug-discovery>. Erişim Tarihi: 05.10.2022.
39. AiCure announces new study results demonstrating 90% adherence from Phase 2 Abbvie Study - Medication Adherence in Clinical Trials with Patient-Level AI. (2016, September 26). Erişim adresi <https://aicure.com/news/aicure-announces-new-study-results-demonstrating-90-adherence-phase-2-abbvie-study/>. Erişim Tarihi: 05.10.2022.
40. AstraZeneca starts artificial intelligence collaboration to accelerate. Erişim adresi: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/astrazeneca-starts-artificial-intelligence-collaboration-to-accelerate-drug-discovery-30042019.html>. Erişim Tarihi: 05.10.2022.
41. Pfizer launches new collaboration with XTALPI for AI Drug Modeling. Erişim adresi <https://www.fiercebitech.com/cro/pfizer-launches-new-collaboration-xtalpi-for-ai-drug-modeling>. Erişim Tarihi: 05.10.2022.
42. Bannigan, P., Aldeghi, M., Bao, Z., Häse, F., Aspuru-Guzik, A., Allen, C. (2021). Machine learning directed drug formulation development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 175, 113806. [CrossRef]
43. Han, R., Xiong, H., Ye, Z., Yang, Y., Huang, T., Jing, Q., Lu, J., Pan, H., Ren, F., Ouyang, D. (2019). Predicting physical stability of solid dispersions by machine learning techniques. *Journal of Controlled Release*, 311, 16-25. [CrossRef]
44. What Is Big Data? How Does Big Data Work? | Built In. (2022, September 15). Erişim adresi <https://builtin.com/big-data>. Erişim Tarihi: 08.10.2022.
45. European Medicines Agency. Big Data. Erişim adresi <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data>. Erişim Tarihi: 11.03.2023.

46. Sultan, N. (2014). Making use of cloud computing for healthcare provision: Opportunities and challenges. *International Journal of Information Management*, 34(2), 177-184. [CrossRef]
47. Pfizer. (2018, May 8). AWS Helps Pfizer Accelerate Drug Development and Clinical Research. Pfizer. Erişim adresi <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/aws-helps-pfizer-accelerate-drug-development-and-clinical-research>. Erişim Tarihi: 11.03.2023.
48. GE Healthcare. (2021). Enterprise Imaging in the Cloud: Overcoming Challenges and Increasing ROI. GE Healthcare. Erişim adresi <https://www.gehealthcare.com/insights/article/enterprise-imaging-in-the-cloud-overcoming-challenges-and-increasing-roi>. Erişim Tarihi: 11.03.2023.
49. Sharma, A., Singh, A., Gupta, V., Arya, S. (2022). Advancements and future prospects of wearable sensing technology for healthcare applications. *Sensors & Diagnostics*, 1(3), 387-404. [CrossRef]
50. Razdan, S., Sharma, S. (2022). Internet of Medical Things (IoMT): Overview, emerging technologies, and case studies. *IETE Technical Review*, 39, 775-788. [CrossRef]
51. Gia, T.N., Ali, M., Dhaou, I.B., Rahmani, A.M., Westerlund, T., Liljeberg, P., Tenhunen, H. (2017). IoT-based continuous glucose monitoring system: A feasibility study. *Procedia Computer Science*, 109, 327-334. [CrossRef]
52. Wearable Heart Rhythm Monitors: Which One, When, and Why? (2019, February 18). Erişim adresi <https://thedoctorweighsin.com/wearable-heart-rhythm-monitors/>. Erişim Tarihi: 08.10.2022.
53. The Mood-Aware Internet of Things. (2015, July 24). Erişim adresi <https://blog.affectiva.com/the-mood-aware-internet-of-things>. Erişim Tarihi: 08.10.2022.
54. FDA approves pill with sensor that digitally tracks if patients have ingested their medication. (2017, November 13). Erişim adresi <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-pill-sensor-digitally-tracks-if-patients-have-ingested-their-medication>. Erişim Tarihi: 08.10.2022.
55. How the ABILIFY MYCITE® System Works - ABILIFY MYCITE® System. Erişim adresi <https://www.abilifymycite.com/how-mycite-works>. Erişim Tarihi: 08.10.2022.
56. DiCarlo, L., Moon, G., Intondi, A., Duck, R., Frank, J., Hafazi, H., Behzadi, Y., Robertson, T., Costello, B., Savage G., Zdeblick, M. (2012). A digital health solution for using and managing medications: Wirelessly observed therapy. *IEEE pulse*, 3(5), 23-26. [CrossRef]
57. Sharma, A., Kaur, J., Singh, I. (2020). Internet of things (IoT) in pharmaceutical manufacturing, warehousing, and supply chain management. *SN Computer Science*, 1(4), 232. [CrossRef]
58. Ghobakhloo, M. (2020). Industry 4.0, digitization, and opportunities for sustainability. *Journal of Cleaner Production*, 252, 119869. [CrossRef]
59. Glavič, P., Lukman, R. (2007). Review of sustainability terms and their definitions. *Journal of Cleaner Production*, 15(18), 1875-1885. [CrossRef]
60. Sorumlu Üretim ve Tüketim | Kuresel Amaçlar. Erişim adresi <https://www.kureselamaclar.org/amaclar/sorumlu-uretim-ve-tuketim/>. Erişim Tarihi: 08.10.2022.
61. Industry 5.0. (2022, January 10). Erişim adresi https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/industry/industry-50_en. Erişim Tarihi: 08.10.2022.
62. Aleksić, I. (2021). Green pharmaceutical manufacturing: Approaches and perspectives. *Archives of Pharmacy*, 71(Suppl. 5), s14.
63. Becker, K., Salar-Behzadi, S., Zimmer, A. (2015). Solvent-free melting techniques for the preparation of lipid-based solid oral formulations. *Pharmaceutical Research*, 32(5), 1519-1545. [CrossRef]
64. Bose, S., Bogner, R.H. (2007). Solventless pharmaceutical coating processes: A review. *Pharmaceutical Development and Technology*, 12(2), 115-131. [CrossRef]
65. Belkhir, L., Elmeligi, A. (2019). Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players. *Journal of Cleaner Production*, 214, 185-194. [CrossRef]
66. Ford, S., Despeisse, M. (2016). Additive manufacturing and sustainability: an exploratory study of the advantages and challenges. *Journal of Cleaner Production*, 137, 1573-1587. [CrossRef]
67. Jin, M., Tang, R., Ji, Y., Liu, F., Gao, L., Huisingh, D. (2017). Impact of advanced manufacturing on sustainability: An overview of the special volume on advanced manufacturing for sustainability and low fossil carbon emissions. *Journal of Cleaner Production*, 161, 69-74. [CrossRef]
68. Beier, G., Niehoff, S., Ziems, T., Xue, B. (2017). Sustainability aspects of a digitalized industry-A comparative study from China and Germany. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing-Green Technology*, 4(2), 227-234. [CrossRef]
69. Winkle, H.N., Nasr, M.M. (2011, September 2). FDA Perspectives: Understanding Challenges to Quality by Design. Erişim adresi <https://www.pharmtech.com/view/fda-perspectives-understanding-challenges-quality-design>. Erişim Tarihi: 20.11.2022.
70. Lou, H., Lian, B., Hageman, M.J. (2021). Applications of machine learning in solid oral dosage form development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(9), 3150-3165. [CrossRef]

71. Caudai, C., Galizia, A., Geraci, F., Le Pera, L., Morea, V., Salerno, E., Via, A., Colombo, T. (2021). AI applications in functional genomics. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 5762-5790. [\[CrossRef\]](#)
72. Schmidt, A., Frey, J., Hillen, D., Horbelt, J., Schandar, M., Schneider, D., Sorokos, I. (2021). A framework for automated quality assurance and documentation for pharma 4.0. In *International Conference on Computer Safety, Reliability and Security* (pp. 226-239). Springer, Cham. [\[CrossRef\]](#)
73. Manogaran, G., Thota, C., Lopez, D., Sundarasekar, R. (2017). Big data security intelligence for healthcare industry 4.0. In *Cybersecurity for Industry 4.0* (pp. 103-126). Springer, Cham. [\[CrossRef\]](#)
74. Vrchota, J., Pech, M., Rolínek, L., Bednář, J. (2020). Sustainability outcomes of green processes in relation to industry 4.0 in manufacturing: Systematic review. *Sustainability*, 12(15), 5968. [\[CrossRef\]](#)