

PEDİATRİK FORMÜLASYONLARA YENİLİKÇİ BİR YAKLAŞIM: ÜÇ BOYUTLU (3B) BASKI TEKNOLOJİSİ

AN INNOVATIVE APPROACH TO PEDIATRIC FORMULATIONS: THREE-DIMENSIONAL (3D) PRINTING TECHNOLOGY

Özlem NEKÜK^{1,2}  RÖR, Müge KILIÇARSLAN^{3*}  RÖR

¹Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu derlemede üç boyutlu (3B) baskı teknolojisinin pediatrik ilaç formülasyonlarının tasarımındaki yeri, bu popülasyona yönelik hangi ihtiyaçlara çözüm olduğu ve bu amaçla üretilmiş çeşitli ilaç şekillerine ait çalışma örneklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Pediatrik popülasyondaki çeşitli anatomik ve fizyolojik farklılıklar ilacın farmakokinetiklerini etkilemektedir. Çocukların tedavisinde kullanılan birçok ilacın yaşa ve kiloya göre çeşitlendirilmiş ya da bölünebilir dozu piyasada bulunmadığından doz ayarlaması gerektiğinde tablet, kapsül vb. ilaç şekillerinin bir sıvı içerisinde dağıtılarak veya çözülerek daha kolay kullanabileceği hale getirilmesi yaygın bir uygulamadır. Bu durum ürünün stabilitesini ve güvenliğini bozar; hatalı dozlamalar advers ilaç reaksiyonları riskini artırabilir veya ilacın biyoyararlanımını değiştirir. 3B baskı teknolojisi ile çeşitli tasarım programları kullanılarak kişiye özel kompleks tasarımlı ürünler geliştirilebilir. Günümüze kadar bu teknoloji ile yapılan çalışmalar baskı parametreleri değiştirilerek pediatrik uygulamalar için doz esnekliği sağlanabileceğini, küçük dozlarda, organoleptik özellikleri iyileştirilmiş, biyoyararlanımı artırılmış ilaç şekillerinin üretilmesinin mümkün olacağını ve 3B baskı teknolojisinin gelecekte toplum ve hastane eczanelerinde pediatrik ilaç üretiminde önemli bir yenilik olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: 3B baskı teknolojisi, kişiselleştirilmiş tedavi, pediatri, pediatrik ilaç

ABSTRACT

Objective: This review aims to evaluate the role of three-dimensional (3D) printing technology in the design of pediatric drug formulations, which needs it addresses for this population, and study examples of various drug formulations produced for this purpose.

Result and Discussion: Various anatomical and physiological differences in pediatric population affect pharmacokinetics of drugs. Since many medicines used in children are not commercially available in age- or weight-adjusted or divisible doses, dosage modification is often required. In such cases, solid dosage forms such as tablets or capsules are commonly dispersed or dissolved in a liquid to facilitate administration. However, this practice may compromise product stability and safety; inaccurate dosing can increase the risk of adverse drug reactions or change drug bioavailability. Using 3D printing technology with various design software, personalized dosage

* Sorumlu yazar: Müge Kılıçarslan

E-mail: cmkilarcar@pharmacy.ankara.edu.tr

Geliş tarihi: 05.08.2025 Kabul tarihi: 02.03.2026 Yayınlanma tarihi: 19.05.2026

Atıf bilgisi: Nekük, Ö., Kılıçarslan, M. (2026). Pediatrik formülasyonlara yenilikçi bir yaklaşım: üç boyutlu (3b) baskı teknolojisi. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 50(2), 502-516.

forms with complex designs can be developed. To date, studies conducted using this technology indicate that dose flexibility for pediatric applications can be achieved by modifying printing parameters; that dosage forms with low doses, improved organoleptic properties, and increased bioavailability can be produced; and that 3D printing technology may be used as an important innovation in pediatric drug manufacturing in community and hospital pharmacies in the future.

Keywords: 3D printing technology, pediatric medicine, pediatry, personalized treatment

GİRİŞ

Günümüzde hastanın ihtiyacına yönelik doğru tedavinin sağlanabilmesi açısından kişiselleştirilmiş tedavinin önemi giderek artmaktadır. 3B baskı teknolojisi kullanılarak da hastaya özel ve hastada ilacın kabul edilebilirliğini artıracak formülasyonların geliştirilmesiyle bu amaca yönelik çeşitli ilaç şekilleri geliştirilebilir. Bu makalede de kişiselleştirilmiş tedaviye en çok ihtiyaç duyan gruplardan biri olan pediatrik popülasyon için 3B baskı teknolojisinin pediatrik tedaviye nasıl katkı sağlayabileceği, çeşitli çalışma örnekleri derlenerek değerlendirilmiştir.

Pediatri Kavramı, Pediatrik Yaş Grupları ve Pediatrik Popülasyonda Görülen Anatomik ve Fizyolojik Farklılıklar

Pediatri, doğumdan ergenlik döneminin sonuna kadar fiziksel, sosyal ve zihinsel sağlığı merkeze alan tıp alanıdır. Etimolojik olarak pediatri kelimesi çocuklar anlamına gelen “paedo” ve hekim anlamına gelen “iatros” kelimelerinden gelir. Geleneksel olarak “pediatri” çocukların sağlık bakımını ifade eder. Klasik anlamda çocukluk; doğumla ergenlik arasındaki dönem olarak tanımlanmaktadır. Pediatrik popülasyon hem boyut hem de yaş açısından çok değişkendir [1,2]. Pediatrik yaş gruplarının farklı kuruluşlar tarafından ayrı sınıflandırmaları olduğu gözlenmiştir (Tablo 1) [3-5].

Pediatrik popülasyon yetişkin popülasyonla karşılaştırıldığında çeşitli anatomik ve fizyolojik farklılıklar gösterir [6]. Tablo 2’de yetişkinlere kıyasla pediatrik popülasyonda görülen temel farklılıklar özetlenmiştir [4,7].

Tablo 1. Farklı kuruluşlara göre pediatrik yaş gruplarının sınıflandırılması [3-5]

Yaş Sınıflandırması	WHO	U.S. NICHD	EMA	ICH
Prematüre Yenidoğan	38. gebelik haftasından daha erken gerçekleşen doğum	Tam gebelik süresi dolmadan oluşan doğum	-	-
Yenidoğan	0-30 gün	0-27 gün	-	-
Bebeklik	1 ay-2 yaş	28 gün-12 ay	-	-
Yürümeye Başlayan Çocuk	-	13 ay-2 yaş	-	-
Bebeklik ve Yürümeye Başlayan Çocuk	-	-	1-23 ay	1-23 ay
Erken Çocukluk	2-6 yaş	2-5 yaş	2-5 yaş	-
Orta Çocukluk	-	6-11 yaş	6-11 yaş	-
Çocukluk	6-12 yaş	-	-	2-11 yaş
Erken Ergenlik	-	12-18 yaş	-	-
Ergenlik	12-18 yaş	-	12-18 yaş	12-18 yaş
Geç Ergenlik	-	19-21 yaş	-	-

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü); EMA: European Medicine Agency (Avrupa İlaç Ajansı); U.S. NICHD: American National Institute of Child Health and Human Development (Amerika Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü); ICH: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Beşeri İlaçlar için Teknik Gereksinimlerin Uyumlaştırılmasına İlişkin Uluslararası Konsey)

Tablo 2. Pediatrik popülasyonda yetişkin popülasyona göre görülen temel anatomik, fizyolojik farklılıklar ve bu farklılıkların getirdiği sorunlar [4,7]

Pediatride Anatomik ve Fizyolojik Farklılıklar	Bu Farklılıkların Neden Olduğu Sorunlar
Dil daha kısa ve geniş, ağız boyutu daha küçük, gırtlak daha yukarı konumda bulunur. Motor becerileri daha az gelişmiştir.	Katı oral ilaç şekillerinin kullanımı ve kullanılan ilaç şeklinin boyutu/hacmi kısıtlanır.
Özofagusun uzunluğu ve çapı daha kısadır.	İçeriğin mideye daha hızlı boşaltılması sebebiyle toplam geçiş süresi etkilenir.
Mide asidinin salgılanması daha düşük, mide pH'ı daha yüksektir.	Zayıf asidik ilaçların emilimi azalırken, zayıf bazik ilaçların emilimi artar.
Bağırsak daha küçük, bağırsağın dairesel kıvrımları ve absorban yüzey alanı azalmış, bağırsak geçirgenliği daha fazla, bağırsak geçiş süresi ise daha kısadır. Bağırsak mikrobiyotası da yetişkinlere nazaran daha az gelişmiştir.	İlaçların emilim miktarı ve emilim hızı etkilenir. Biyoyararlanımda değişiklik meydana gelebilir.
Karaciğerin vücut/kütle oranı daha fazladır. Metabolize edici enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesi azalmıştır. Karaciğere kan akışı daha düşüktür.	İlaçların metabolizasyonu etkileneceğinden kullanılan ilaçlarda ilaç etkileşimi daha fazla olabilir. Hepatik klirens değişir. İlaça maruziyet artabilir. Ön ilaçlar aktive edilemez veya aktivasyonu artabilir.

Pediatrik Uygulamalarda Farmakokinetik Farklılıklar

Tablo 2'de verilen anatomi ve fizyolojideki farklılıklar, ilacın farmakokinetiğini de etkiler. Farmakokinetik özelliklerdeki bu çeşitlilik, pediatrik tedaviyi zorlaştırır ve bu popülasyona özel ilaç formülasyonu geliştirmeyi gerektirir [6,8]. Tablo 3'de pediatrik popülasyonda farmakokinetiğin farklı olmasında etkili olan parametreler özet bir şekilde yer almaktadır [2,4,7-9].

Tablo 3. Pediatrik uygulamalarda farmakokinetik farklılığın oluşumunda rol oynayan parametreler [2,4,7-9]

Absorpsiyon	Dağılım	Metabolizma	Eliminasyon
<ul style="list-style-type: none"> Mide pH'ının daha yüksek olması Mide boşalma süresinin daha yüksek olması Bağırsak geçirgenliğinin daha yüksek olması Bağırsakta absorban yüzey alanının daha az olması Bağırsakta dairesel kıvrımların daha az olması Pankreas enzim aktivitesinin daha düşük olması Safra asit salgısının daha düşük olması 	<ul style="list-style-type: none"> Vücut içi toplam su oranının daha fazla olması Plazma protein bağlama kapasitesinin daha düşük olması Kan beyin bariyerinin olgunlaşmamış olması 	<ul style="list-style-type: none"> Enzim ekspresyonunun ve aktivitesinin daha az olması Hepatik kan akışının daha az olması 	<ul style="list-style-type: none"> Böbrek kan akışının daha az olması Glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve reabsorpsiyon hızının daha az olması İdrar pH'ının daha düşük olması

Pediyatrik İlaç Geliştirmede Karşılaşılan Zorluklar

Tıbbi ürünlerin kabul edilebilirliği, pediyatrik popülasyonda hasta uyumunun sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Birçok ilacın hoş olmayan tadı nedeniyle pediyatrik hastalarda ilaca uyum zayıflar, hastalar ilaç almayı reddedebilir ve bu yüzden istenen tedavi hedefine ulaşılamaz [10].

Ayrıca piyasada bulunmayan dozlar nedeniyle ebeveynler tarafından farklı yöntemlerle doğru dozu sağlamak sadece zor olmakla kalmaz; aynı zamanda ilacın etkinliğinin azalmasına, advers reaksiyonların artmasına ve ilaç israfına yol açabilir [4,11]. Tabletın bölünmesi veya tablet, kapsül vb. ilaç şeklinin çocukta yutma problemi oluşturmasından kaynaklı bir sıvı içerisinde dağıtılması gibi yöntemler yaygındır. Bu tür uygulamalar ürünün stabilitesinin ve güvenliğinin bozulmasına yol açar; çocuklarda aşırı doz nedeniyle advers ilaç reaksiyonları riskini artırabilir ve hatta terapötik dozun altında dozların uygulanması nedeniyle ilacın biyoyararlanımını azaltır [10,12,13].

Yardımcı maddeler 'inert' olarak kabul edilse de olgunlaşmamış organlar ve metabolize edici enzimlerin eksikliği, yardımcı maddelerin vücutta birikimine ve dolayısıyla toksisitesine yol açabilir. Örneğin; yenidoğanlarda ve bebeklerde olgunlaşmamış metabolik sistemler, propilen glikol ve benzoik asit/benzoatların birikmesine ve toksisitesine yol açabilir ve bu nedenle bu yardımcı maddeler çok küçük hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Pediyatrik ilaç geliştirmenin diğer zorlukları arasında ilaç geliştirilmesi aşamasında çocuklar üzerinde klinik denemeler yürütmenin etiği ve lojistik kısıtları yer almaktadır. Çocuklara zarar verme korkusu, siyasi ve ekonomik etkiler, kaynak eksikliği ve bürokratik sınırlamalar nedeniyle zorlukların ortaya çıktığı bildirilmektedir [14]. Bu sınırlamalar pediyatrik tedaviyi daha kompleks ve karışık bir hale getirmektedir. Dolayısıyla pediyatrik formülasyonlar geliştirilirken çocukların kullanımına uygun, çocuklar tarafından kolay kabul edilebilir bir formda, güvenli ve belirlenen farklı yaş gruplarına uyumlandırılabilir, farklı dozlarda uygulama sağlanabilecek ilaç şekillerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca Avrupa İlaç Ajansı ve Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi tarafından ilaç şekillerinin kabul edilebilir bir lezzette olması, uygun yardımcı maddeler içermesi, pediyatrik hastaların yaşı ve tedavi edilecek rahatsızlıklarının dikkate alınması ve mevzuata uygun olması gerektiği bildirilmektedir [7,10].

Konvansiyonel Pediyatrik İlaç şekilleri

Pediyatrik tedavide konvansiyonel olarak parenteral uygulama dışında topikal, oral veya rektal yoldan uygulanan ilaç şekilleri bulunmaktadır. Bunlar içerisinde yaygın olarak kullanılan şurup, eliksir, süspansiyon, emülsiyon, aromatik su vb. sıvı ilaç şekillerinin hacimli ve taşınmalarının zor olması, dikkatli kullanım gerektirmesi, özel saklama koşullarına sahip olması, etken maddenin yardımcı maddelerle reaksiyona girmeye ve bozunmaya daha duyarlı ve mikrobiyal üremeye daha yatkın olması, raf ömrünün katı ilaç şekline göre daha kısa olması gibi dezavantajlarının yanısıra tadının kötü olması ve hacim ayarlamalarında ölçeklerin doğru kullanılmaması gibi nedenlerle dozların doğru bir şekilde uygulanamaması pediyatrik tedavide ayrıca bir sorun teşkil etmektedir [15].

İkinci yaygın ilaç şekli olan standart tablet ve kapsül gibi katı ilaçların ise pediyatrik popülasyonda bazı önemli dezavantajları bulunmaktadır. Sabit dozda hazırlanan tablet ve kapsül gibi katı ilaç şekillerinin yaş ve kilosu farklı çocuklarda doz ayarlaması yapılması gerektiğinde farklı dozda müstahzarın piyasada bulunmaması sebebiyle ailelerin kendi kendine dozlama yapmaya çalışması gibi problemlerle karşılaşılabilmektedir [7].

Bu sebeplerle kişiselleştirilmiş ilaca ihtiyacı olan en önemli gruplardan biri pediyatrik popülasyondur. Son yıllarda kişiye özel ilaç üretiminde 3B baskı teknolojisi ile yapılan çalışmalar dikkat çekerken çalışmaların önemli bir kısmının pediyatrik popülasyona yönelik olduğu görülmektedir.

3B Baskı Teknolojisi ile Pediyatrik Formülasyonlar

3B baskı teknolojisi katmanlı imalat, katı serbest biçim teknolojisi veya hızlı prototipleme olarak da bilinir ve ilaç sektöründe nispeten yeni bir kavramdır. 3B baskı yöntemi baskı başlığı, ucu veya farklı baskı teknolojileri kullanımıyla materyalleri üst üste yığarak objelerin üretimi olarak tanımlanır. 3B baskı yöntemlerinin çoğu aynı temel basamakları içerir. Bu teknolojide baskı için sırasıyla; bilgisayar destekli tasarımı (computer aided design-CAD) üretilmek istenen objenin 3B modeli oluşturulur, oluşturulan modelin STL dosya formatı kullanılarak model dilimlenir. STL dosyası yalnızca modelin

geometrik yüzey bilgilerini içerdiğinden, baskı kafasının hareket komutlarını tanımlayabilmek amacıyla dilimleme yazılımı aracılığıyla GCODE formatına dönüştürülür. GCODE, baskı sırasında yazıcı kafasının konumu, hızı, sıcaklığı ve ekstrüzyon miktarını belirleyen komutları içerir. Bu nedenle STL dosyasının fiziksel baskıya dönüştürülebilmesi için zorunlu bir ara formattır. GCODE, birçok 3B yazıcı tarafından desteklenen evrensel bir komut dili olduğundan farmasötik baskılarda da en yaygın kullanılan format olarak tercih edilmektedir. 3B modeli, GCODE formatında kaydedilerek 3B baskı cihazına aktarılır ve kullanılacak 3B baskı yöntemine göre seçilen polimerler yardımıyla çok katmanlı üretimi gerçekleştirilir. Farmasötik anlamda 3B baskının sağladığı en büyük avantaj, kitlesel olarak üretilen terapötik sistemleri kişiye özel hale getirme olanağının olmasıdır [16]. Farmasötik alanda farklı sınıflandırmalar olmakla beraber 3B baskının temel yöntemleri Eriyik Yığıma Modelleme (Fused Deposition Modeling-FDM), Yarı Katı Ekstrüzyon (Semi-Solid Extrusion-SSE), Mürekkep Püskürtme Esaslı Baskı (Inkjet Printing-IJP), Seçici Lazer Sinterleme (Selective Laser Sintering-SLS) ve Stereolitografi (Stereolithography-SLA) olarak sıralanabilir [16-18]. Pediatrik ilaç formülasyonlarının tasarımlarında da farklı tekniklerden yararlanılarak çalışıldığı tespit edilmiştir.

Sıvı ilaç şekillerinin uygulanmasında karşılaşılan problemlerden kaynaklı olarak pediatrik ilaçlarda farklı uygulama yolları denenmiştir. Bunlardan biri de rektal uygulamadır. Bu nedenle oral ilaç alımı yerine rektal yol gibi alternatif uygulama yolları pediatrik ilaçlar için avantajlı olabilir. Rektal yolla ilaç uygulaması ile ilk geçiş etkisinin elimine edilmesi ve bulantı-kusma halinde oral olarak ilaç uygulanmadığı durumlarda belli bir yaş grubuna kadar bu yolun uygulanması avantajlıdır. Ancak mevcut rektal formülasyonlar çoğunlukla sabit dozlu preparatlardır ve doz esnekliği sorun teşkil edebilmektedir. Kocabas ve arkadaşları (2024) da pediatrik popülasyonda insidansı giderek artan inflamatuvar bağırsak hastalıkları için (İBH) (örneğin ülseratif kolit, Crohn's hastalığı) hem rektal yolun avantajını kullanmak hem de bireysel hasta özelliklerine göre (vücut ağırlığı, yaş vb.) doz esnekliğini sağlayabilmek amacıyla 3B-FDM yöntemiyle prednizolon sodyum fosfat (PSF) içeren suppozituarlar üretmişlerdir. Sıcak Eriyik Ekstrüzyon (Hot Melt Extrusion-HME) ile elde edilen filamentlerin toz karışımına hidroksipropil selüloz yanında etken madde salım hızını artırmak için gözenek oluşturucu mannitol eklenmiştir. 3B tasarımda dolgu yoğunluğu değiştirilerek doz ve etken madde salım hızı ayarlanmıştır. 6 mg'dan (en düşük dolgu yoğunluğuna sahip en küçük boyut) 30 mg'a (en yüksek dolgu yoğunluğuna sahip en büyük boyut) kadar vücut ağırlığı 6 kg-30 kg arasında olan çocuklar için geniş bir doz aralığı ayarlanmıştır. Çözünme deneyleri, daha yüksek mannitol konsantrasyonuyla suppozituarlardan etken madde salım oranının arttığını göstermiştir. En yüksek mannitol konsantrasyonuna (%48) sahip suppozituar, 30 dakika içinde PSF'nin %90'ını serbest bırakarak en yüksek etken madde salım oranını göstermiştir. Böylece bu 3B baskı çalışması, yalnızca hastanın vücut ağırlığına göre dozun ayarlanmasını mümkün kılmakla kalmayıp aynı zamanda çeşitli şekil (dolgu deseni) ve boyutlarda yeni ilaç şekillerinin üretilmesini sağlayarak bireysel olarak hastaların ihtiyaçlarını karşılamak için 3B baskının yararlı bir teknoloji olduğunu kanıtlamıştır [19].

Hidroklorotiyazid (HCT), tiazidler grubuna ait olan ve pediatrik antihipertansif olarak kullanılan diüretik etken maddedir fakat pediatri için ticari bir formu yoktur. Daha küçük dozlarda olan tablet ve kapsülleri vardır fakat bu ilaç şekli çocuklarda yüksek boğulma riski taşımaktadır. Yine HCT'nin çözünürlüğünün düşük olması sebebiyle bu etken maddenin katı ilaç şeklinin süspansiyon edilip çocuklara verilmesi, tedavi için etkili olmamaktadır ve HCT'nin stabilitesi düşmektedir. Bu nedenle çocuklar için HCT'nin ağızda dağılabilen katı ilaç şeklinin geliştirilmesinin; etken maddenin çözünürlüğü ve stabilitesi açısından ve ayrıca hasta uyumu açısından yararlı olacağı düşünülmüştür. Gonzales ve arkadaşları (2021) kalıplama ve 3B-SSE yöntemiyle çocuklar için gerekli olan 10 mg dozda HCT içeren ağızda dağılan tablet (ADT) üretmişlerdir. Güncel tablet baskı teknolojileriyle çok düşük dozlarda içerik tekdüzeliği sağlanamadığı için konvansiyonel tabletleme yöntemleri HCT tabletleri üretmek için uygun görülmemiştir. Bununla birlikte 3B-SSE tekniği ile bu etken maddenin bu dozu ile üretilen formu, önerilen tüm farmakope testlerini geçtiği için boyutları küçük olmasına rağmen yüksek etken madde yüklü ve kritik kalite özelliklerini sağlayabilen ADT'lerin üretimi mümkün olmuştur. Ayrıca bu teknolojiye boyut, dolgu, doku, şekil ve renk; hasta ihtiyaçlarına göre kişiselleştirmeyi artırmak amacıyla kolaylıkla değiştirilebilen parametreler olarak görülmüş ve aynı zamanda 3B baskı teknolojisinin yüksek etken madde yüklü kişiselleştirilmiş katı ilaçların geliştirilmesinde de gelecek vadettiği sonucuna varılmıştır [20].

Pediyatrik popülasyon için uygulamayı kolaylaştırmak ve ilacın lezzetini artırmak amacıyla şekere benzeyen çığnenebilir bileşimler formüle edilmiştir. Aynı zamanda lezzet, bir ilacın genel kabul edilebilirliğini etkileyen önemli bir organoleptik özellik olarak kabul edilir ve tedaviye bağlılık ve etkili farmakoterapi için önemli bir özelliktir. Tat tercihleri bireyler arasında farklılık gösterebilir, ancak çocuklar için tat maskeleyen en tercih edilen ürünün çikolata olduğu tespit edilmiştir. Chachlioutaki ve arkadaşları (2022) yaptıkları çalışmada 3B baskı ve kalıba dökme yöntemleriyle çocuklar için alınabilirliği artıracak, parasetamol içeren çikolata bazlı ilaç şekli geliştirmiş ve 3B baskıyla hazırladıkları çikolata bazlı ilaç şekliyle karşılaştırmalı çalışmalar yapmıştır. Kalıba dökme yöntemiyle elde edilen ilaç şekli kalite kontrol testlerinin çoğunu geçememiştir ve içerik tek düzeligi sağlayamamıştır. Bunun aksine CAD model boyutlarında basit bir değişikliklerle doz ayarlamasında hassasiyet sağlayan 3B baskı yöntemi, tüm kalite kontrol testlerinde başarılı sonuçlar göstermiştir. Ek olarak, 3B baskı yöntemi, kalıba dökme tekniğine kıyasla çikolata bazlı ilaç şeklinin daha yüksek doğruluk ve hassasiyetle imalatında çok daha fazla zaman tasarrufu sağlamış ve oldukça otomatik olduğundan, kalıplama yöntemindeki hazırlıklar sırasında meydana gelen manuel hata riskini ortadan kaldırmıştır. Böylece kişiye özel hatasız ilaç şekillerinin geliştirilmesi mümkün olmuştur [21].

Lopinavir/ritonavir kombinasyonu, HIV ile enfekte çocuklarda başlangıç antiretroviral rejimi için birinci basamak tedavilerden biridir, fakat bu uygulamada lopinavir/ritonavir kombinasyonunun soğuk zincir gereksinimleri, yüksek alkol içeriği ve bu kombinasyonu içeren şurubun tadının kötü olması ve bu kombinasyonu içeren tabletlerin ezilip süspende edilmesinin de biyoyararlanımı düşürmesi nedeniyle birçok zorlukla karşılaşmıştır. Malebari ve arkadaşları (2022) da bu soruna yönelik Doğrudan Toz Ekstrüzyonu (Direct powder extrusion-DPE) yöntemiyle üç boyutlu mini tablet üretmişlerdir. Mini tabletlerin formülasyonunda %25 a/a etken madde (lopinavir veya ritonavir), %51,75 a/a HPMCAS (Hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat), %22,5 a/a PEG4000 (polietilen glikol) ve %0,75 a/a magnezyum stearat karışımı hazırlanarak DPE yöntemiyle elde edilen ekstrüdatla, 3D printer Hyrel 3D SR (Norcross, GA, USA) cihazı kullanılarak katmanlar halinde basılıp mini tabletler oluşturulmuştur. Aparat 2-palet yöntemiyle yapılan çözünme hızı çalışmalarında Kaletra'nın (ticari olarak temin edilebilen formülasyon) çözünme profilinin aksine, 3B baskılı mini tabletlerde, asidik ortamda ritonavir ve lopinavirin ihmal edilebilir derecede az çözündüğü ve ardından 24 saatte pH 6,8'de sıfır derece kinetikte salım gösterdiği tespit edilmiştir. 3B basılmış tabletlerde yüzeysel aşınmayla çözünme meydana geldiğinden tabletler küçük parçacıklar halinde dağılmamıştır. Ticari forma göre 3B baskılı mini tabletlerdeki etken madde dozunun oldukça düşük ve pediyatrik formülasyona uygun olduğu görülmüştür. Daha küçük dozun temel avantajı, tablet boyutunun da küçük tutulabilmesi ve dolayısıyla daha kolay yutulabilmesi, aynı zamanda doz ayarının çocukların gereksinimlerine göre daha esnek olmasıdır. 3B baskılı mini tabletlerin ticari forma göre sıfır derece kinetikte salım göstermesi oral biyoyararlanımı da artırmıştır [22].

Bir başka çalışmada, 3B-SSE yöntemi kullanılarak hem hidrofilik hem de lipofilik etken maddelerin oral uygulamasına yönelik çocuk dostu ilaç şekillerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Çığnenebilir mısır şurubu içeren çikolata bazlı ilaç şekillerinden ibuprofen (IBU) ve parasetamolun (PST) *in vitro* salımı, sırasıyla a-amilaz ve pepsinin varlığında simüle edilmiş tükürük sıvısında ve simüle edilmiş gastrik sıvıda değerlendirilmiştir. Simüle tükürük sıvısında salım, deneyin başlangıcından itibaren iki dakika içinde %22.86 ± 1.81 oranında PST salımı ve %36.41 ± 4.7 oranında IBU salımıyla sonuçlanırken, her iki etken maddenin pH 2.0 simüle gastrik sıvıda salım profillerine bakıldığında ise PST çikolata içeren ilaç şekli için 2 saatte tüm etken madde salınmış ve %80'den fazlası ilk 30 dakika içinde açığa çıkmıştır. Aynı zaman dilimi içerisinde IBU çikolata içeren ilaç şekli için önemli ölçüde daha düşük bir etken madde salımı tespit edilmiş ve 2 saatte toplam etken madde içeriğinin %16.98 ± 4.68'ine ulaşılmıştır. IBU, alkali ortamda asidik ortamdaki daha yüksek çözünürlüğe sahip zayıf bir asittir (pKa 5.2). Bu nedenle her iki ortamda da salınan IBU miktarları farklılık göstermiştir. Çığnenebilir çikolata bazlı ilaç şekli, her iki etken maddenin de simüle tükürük sıvısında hızlı ve yüksek oranda çözünmesini, dolayısıyla yutma sırasında ağız boşluğunda ve gastrointestinal sistem boyunca emilimini sağlamıştır. Bu durum, özellikle IBU (BCS sınıf II) gibi yüksek permeabilite ve düşük çözünürlüğe sahip etken maddeler için avantajlı olacağını kanıtlamıştır. Bu çalışma ile hastanın isteğine göre özelleştirilmiş tasarımlarla 3B olarak basılabilen, çığnenebilir çikolata bazlı ilaç şekillerinin istenilen ağız hissi özelliklerini sağlayabildiği de gösterilmiştir. 3B baskıyla doz esnekliği sağlanabilmiş, uygun

maliyetli, kullanışlı pediatrik hasta için ilgi çekici bir ilaç şekli geliştirebilmiştir [23].

Tablo 4’de son yıllarda 3B baskı teknolojileriyle yapılmış yenilikçi pediatrik formülasyon uygulamalarına yönelik çalışmalar; ilaç şekli, yöntem, formülasyon içeriği, pediatrik tedaviye sağlanan yarar başlıklarıyla incelenerek özet bir değerlendirme yapılmıştır.

Tablo 4. 3B baskı teknolojisi ile pediatrik formülasyonlara yönelik yenilikçi çalışmalar

3B Baskı Yöntemi	İlaç Şekli	Etken Madde	Polimer ve Yardımcı Maddeler	Pediatrik Tedaviye Sağlanan Yarar
DPE	Mukoadeziv ADF [24]	Klobetazol propiyonat	HP-β-CD PEO HPMC CS	Hidrofilik polimerler ve siklodekstrin kullanımıyla çözünürlük; kitozan ile de mukoadeziv özellikler artırılarak lokal olarak sürekli salım etkisi sağlanan pediatrik kişisel ilaç formülasyonu geliştirilmiştir.
	Mini tablet [25]	Budesonid	HP-β-CD HPMC PEG6000 Eudragit FS 30D	Baskı parametrelerinin esnek bir şekilde değiştirilip polimerlerin doğru kompozisyonuyla pediatrik popülasyon için istenen dozda mini tabletler elde edilerek yutma kolaylaştırılmış, hidrofilik polimerler ve siklodekstrin kullanımı ve 3B baskıdaki amorf forma dönüş süreci ile budesonitin çözünürlüğü artırılmış, Eudragit FS 30 D kullanılarak uygulanması istenen bağırsak bölgesine hedefleme yapılmıştır.
	Tablet [26]	Prazikuantel	Kollidon® VA 64 Span™ 20 Kolliphor® SLS	3B baskıyla elde edilen amorf sistemlerle çözünürlük artırılmış, daha küçük dozlarda tabletler elde edilmiş ve tadın maskelenmesi, simüle edilmiş bukkal ortam modeli kullanılarak tespit edilmiştir.
IJP	Karikatür tablet [27]	Levetirasetam	PVP Gliserin	3B basılmış farklı ilaç şekilleri pediatrik popülasyonda kabul edilebilirliği artırmıştır.
FDM	Mini-gofret [28]	Hidrokortizon	Kollidon®VA64 Affinisol®15LV HPMC PEG6000	3B baskıyla elde edilen formülasyonlarla içerik tekdüzeliği sağlanmış ve pediatrik popülasyona özel küçük dozlarda hidrokortizon içeren kişiselleştirilmiş mini gofretler üretilmiştir.
	İçi boş suppozituar kılıfı [29]	Asetaminofen	PVA PLA Affinisol™ HPMC HME 15LV Sorbitol PEG400 ve PEG6000	Suppozituar kılıflarını 3B basmak için PLA, PVA ve HPMC HME 15LV polimerleri kullanılmış, daha sonra elde edilen bu kılıflara etken madde içeren karışım belli hacimlerde doldurulmuştur. Test edilen polimerler arasında en hızlı etken madde salımı PVA ile elde edilirken, bunu sırasıyla PLA ve HPMC izlemiştir.
	Suppozituar [30]	Artesunat	PEG3350 ve PEG1000 Kolliphor P 470 PVA	Artesunat içeren üç farklı suppozituar (serbest artesunat içeren PEG bazlı suppozituarlar, artesunat yüklü misel içeren PEG bazlı suppozituarlar ve artesunat içeren PVA bazlı 3B baskılı suppozituarlar) başarıyla hazırlanmış, etken madde salım hızı serbest artesunat içeren PEG bazlı suppozituarlarda en hızlıyken, 3B suppozituarlarda en yavaş salım tespit edilmiştir.

Tablo 4 (devam). 3B baskı teknolojisi ile pediatrik formülasyonlara yönelik yenilikçi çalışmalar

3B Baskı Yöntemi	İlaç Şekli	Etken Madde	Polimer ve Yardımcı Maddeler	Pediatric Tedaviye Sağlanan Yarar
FDM	Üçlü pulsatil salım tablet [31]	Hidrokortizon	Kollicoat IR Gliserol Affinisol® HPMC 15LV	İlk olarak, iç; ani salımlı bileşen ve dış; geciktirilmiş salımlı kabuk içeren bir çekirdek-kabuk yapı tableti tasarlanmıştır. Ani salımlı bileşen Kollicoat IR ve gliserol ardından, geciktirilmiş salım gerçekleştirmek için Affinisol® HPMC 15LV kullanılmıştır. Bu şekilde spesifik salım profilleri geliştirilmiştir.
	Mini kaplet [32]	Baklofen	PVA Sorbitol	3B baskıyla boyut ve dolgu yoğunluğu değiştirilip, en az miktarda yardımcı madde kullanılarak kişiselleştirilmiş doz ve istenen salım profilinin ayarlanması sağlanmıştır.
	Mini tablet [33]	Kafein Propranolol HCl	HPMC HPC PEG6000	3B baskıyla tablet boyutu ve kullanılan polimer esnek bir şekilde değiştirilerek salım profili kontrol edilmiştir. Küçük dozlar kullanılarak pediatriye uygun kişiselleştirilmiş mini tabletler üretilmiştir.
	Çiğneme tableti [34]	İndometazin	HPMCAS PEG	3B yazıcı ile şekerleme benzeri formlar tasarlanmış, ilacın lezzeti ve tadı nedeniyle alınabilirliğini artırdığı tespit edilmiştir.
	Tablet [35]	Rufinamid	Kollidon® VA 64 HPMC Soluplus® Triasetin, Gelucire® 48/16	3B baskıyla oluşan katı dispersiyon yoluyla ve çözünürlük artırıcılarla rufinamidin çözünürlüğü iyileştirilmiştir. Geliştirilen 3B tabletlerle doz arttıkça çözünmenin de arttığı tespit edilmiştir.
	Tablet [36]	Lumefantrin	Eudragit EPO Maltodekstrin Ksilitol	3B baskı aşamasında amaca yönelik çeşitli yardımcı maddelerin polimere ilavesiyle anında salım yapan çözünme profili geliştirilmiş, pediatrik popülasyona uygun boyutta ilaç şekilleri üretilmiştir.
	Tablet [37]	Tinidazol	Kollidon®25	3B baskı aşamasında amorf forma dönüşüm etken maddenin çözünürlüğünü arttırmıştır. Daha az yardımcı maddelerle çocuk dostu formülasyonlar elde edilerek yardımcı madde toksisite riski azaltılmıştır.
	Kaplet [38]	Hidrokortizon	TiO ₂ Talk Eudragit EPO Sodyum stearil fumarat Trietil sitrat	3B baskıyla kişiselleştirilmiş doz ayarlaması sağlanarak, anında etken madde salımı yapan kapletler üretilmiştir.
	Çiğnenebilir ilaç şekilleri [39]	Difenhidramin HCl	Klucel ELF™ Gelucire 48/16™ Sükraloz Çilek aroması	Tatlandırıcı kullanılarak tadın maskeleyilmesi, farklı ilaç şekilleri üretilerek de hasta uyuncunun artırılmasıyla pediatrik tedavi sağlanmıştır.
	Sprinklet [40]	Selekoksisib	Aquazol TPGS SPL	Çeşitli sürfaktanlar kullanılarak HME prosesindeki amorf yapıya dönüşmesi sürecinden sonra etken maddenin kristal hale geçmesi önlenmiş ve çözünürlük artırılmıştır. 3B baskı aşamasında çap ve miktar ayarlamaları yoluyla dozaj ve etken madde salımı esnek bir şekilde ayarlanmış ve kişiselleştirilmiş formülasyonlar üretilmiştir.
	Tablet [41]	İndometazin	HPMCAS	Bu çalışmada, HME ve 3B baskı teknolojilerinin birleştirilmesinin kişiselleştirilmiş ve hassas şekilde doz ayarlamasının mümkün olabileceği ispatlanmıştır.
	Halka/Donut şeklinde tablet [42]	Kafein sitrat	HPC LF HPC HF HPMC K4M Eudragit EPO	3B baskıyla donut (halka) şeklinde tabletler üretilmiş, tadın maskeleyilmesi ve ilaç şeklinin kabul edilebilirliğinin artması sağlanmıştır.

Tablo 4 (devam). 3B baskı teknolojisi ile pediatrik formülasyonlara yönelik yenilikçi çalışmalar

3B Baskı Yöntemi	İlaç Şekli	Etken Madde	Polimer ve Yardımcı Maddeler	Pediatrik Tedaviye Sağlanan Yarar
FDM	Oral ilaç şekilleri [43]	Amiodaron HCl	PEO D-sorbitol Gliserol SiO ₂	3B baskıyla üretilen farklı oral ilaç şekillerinin pediatrik popülasyonda kabul edilebilirliği artırdığı saptanmıştır.
	ADF [44]	Diklofenak sodyum	Maltodekstrin Gliserol TiO ₂ Sükraloz Nane aroması	Çeşitli tatlandırıcılar kullanılarak tadın maskelenmesi sağlanmış ve ilaç şeklinin organoleptik özellikleri iyileştirilmiştir.
SLS	Tablet [45]	İzoniazid	Kroskarmelloz sodyum	SLS işlemi ile sağlanan yüksek gözeneklilik ve kısmi amorf fazlarıyla 3B tabletler hızlı dağılmış ve çözünmüştür.
	Dağılılabir tablet [46]	Efavirenz	Pardeck® MXP Kollidon® VA64 Candurin®	Yetersiz beslenme nedeniyle beslenmeye ihtiyaç duyan HIV tanısı almış çocuklara enteral beslenme tüpleri yerleştirilerek, çocukların ilacı bu şekilde alması sağlanır. Bu uygulama ilacın etiket dışı kullanımı, doz yanlışlığı ve tüp tıkanıklığı konusunda endişelere yol açar. SLS 3B baskıyla gözenekli yapılar ve etken maddenin amorf formu sağlanarak enteral beslenme tüpleri yoluyla verilmesi gereken efavirenzin dağılılabir 3B tabletleri ilk kez bu çalışmayla üretilmiştir.
	Tablet [47]	Dapson	Kollicoat® IR Eudragit® L-100-55 StarCap® Candurin®	Katman sayısı ve boyut değiştirilerek doz esnekliği sağlanmış tabletler üretilmiş ve bu tabletler hızlı bir dağılıma ve çözünme göstermiştir (> 10 dakikada %80).
SSE	Çiğnenebilir katı ilaç şekli [48]	Omeprazol	CMC Gliserol Karragenan, Ksantan zamkı	Tedaviye uyumun artırılması ve hastalığın psikolojik etkisinin azaltılması amacıyla göz alıcı görünüme ve iyi organoleptik özelliklere sahip oral ilaç şekilleri, 3B baskıyla üretilmiş ve bu çalışma hastaya özel ilaç üretimini ispatlamıştır.
	Çiğnenebilir ilaç şekli [49]	Lamotrijin	Jelatin İndirgenmiş nişasta şurubu HPMC	3B baskıyla farklı şekillerde ve renkte yumuşak, çiğnenebilir ilaç şekli geliştirilerek pediatrik hastalarda ilacın kabul edilebilirliğini artıracakları düşünülmüştür.
	Çiğnenebilir ilaç şekli [50]	İzolösin	Sükroz Pektin Maltodekstrin Tatlandırıcılar Renklendiriciler	Nadir bir metabolik hastalık olan akçağaç şurubu idrar hastalığının tedavisinde kullanılan izolösinin dozu yaşa, kiloya ve kan seviyelerine göre çok dikkatli bir şekilde uyarlanmalıdır. Bu amaçla 3B basılmış izolösin içeren farklı renk ve tatta çiğnenebilir ilaç şekli bu hastalığa sahip 3-16 yaş arası 4 pediatrik hastada denenmiş ve izolösinin kan seviyeleri hedeflenen aralıkta görülmüştür. Farklı renk ve tat hastalarda kabul edilebilirliği artırmıştır. Çalışma, klinik ortamda 3B formülasyonların klinik olarak da kullanımının kanıtlandığını göstermiştir.
	Çiğnenebilir ilaç şekli [51]	İzolösin Valin Sitrülin	Sükroz Pektin Maltodekstrin Tatlandırıcılar Renklendiriciler	Üç farklı etken madde kullanılarak 6 hasta üzerinden farklı hastalıklara yönelik çalışılmış ve hastaya özel dozda etkin ilaç şeklinin hazırlanabildiği klinik olarak ispatlanmıştır.
	Çiğnenebilir ilaç şekli [52]	Simetikon	Peptit Gliserol Maltitol Sorbitol	3B baskıyla çocuklar için 40 mg, yetişkinler için 125 mg kişiselleştirilmiş dozlar sağlanmıştır.

Tablo 4 (devam). 3B baskı teknolojisi ile pediatrik formülasyonlara yönelik yenilikçi çalışmalar

3B Baskı Yöntemi	İlaç Şekli	Etken Madde	Polimer ve Yardımcı Maddeler	Pediatric Tedaviye Sağlanan Yarar
SSE	Niştasta bazlı yumuşak ilaç şekli [53]	İzoniazid	Mısır niştastası	Güvenli ve uygun maliyetli bir yardımcı madde ve doz titrasyonu kolay olan mısır niştastası kullanılarak, 3B baskıyla pediatrikte tüberküloz tedavisinde yaşa uygun izoniazid içeren ilaç şekli üretilmiştir.
	Jelibon şeklinde ilaç şekilleri [54]	Ranitidin HCl	Mısır niştastası Karragenan Ksantan sakızı Jelatin Sıvı tatlandırıcı Çilek özü Gıda boyası	Çocuklarda peptik ülser ve reflü tedavisi için 1. basamak tedavi olarak kullanılan ranitidinin 3B baskıyla içerik tekdüzeliği sağlanmış, doğru dozda, göz alıcı görünümüne ve iyi organoleptik özelliklere sahip jelibon şeklinde ilaç şekilleri üretilmiştir.
	Pediatric mukoadeziv form [55]	Kafein sitrat	HPMC SA CP SC	Prematüre yenidoğanlarda görülen apnenin tedavisinde kullanılan kafein sitratın 3B baskı kullanılarak yaklaşık 1-4 kg ağırlığındaki bebekler için 3-10 mg esnek dozları sağlanmış pediatric mukoadeziv formları üretilmiştir.
	Çiğneme tableti [56]	İbuprofen	PVP-VA64 Eudragit EPO Soluplus®	Yutma problemlerine çözüm olması amacıyla çiğneme tabletleri üretilmiş, uygun polimer ve polimer/etken madde oranının seçilmesi ve tabletlerin dolgu yoğunluğunun değiştirilmesi yoluyla bireysel, hastaya göre uyarlanmış spesifik salım profiline sahip ilaç şekli geliştirilmiştir. Tat maskeleyici özelliği sağlıklı gönüllüler üzerinden tespit edilmiştir.
	Çiğneme tableti [57]	Propranolol HCl	Karragenan CMS-Na Jelatin Sükraloz Tatlandırıcılar	Acı bir tada sahip propranolol HCl'in 3B baskıyla çiğneme tableti hazırlanarak çeşitli yardımcı maddeler kullanılıp acı tadın maskelendiği 10 gönüllü üzerinden tespit edilmiştir. Model şekli ve boyutları değiştirilerek doz esnekliği sağlanmıştır.
	Çiğneme tableti [58]	Amlodipin besilat	D-mannitol, Na-CMC Sodyum niştasta glikolat tipi lippin Sükraloz	3B baskıyla kişiselleştirilmiş doz ayarlaması ve tadın maskelenmesi sağlanmış, farklı şekillerdeki tabletlerin hazırlanması da hasta uyuncunu artırmıştır.
	Çiğneme tableti [59]	Hidrokortizon	Yüksek metil esterleştirilmiş pektin Maltodekstrin Maltitol Tatlandırıcılar Renklendiriciler	1 ile 6 mg arasında hidrokortizon içeren kişiselleştirilmiş çiğneme tabletlerinde %100'e yakın hidrokortizon içeriği sağlanmıştır. Üç farklı renkte ve tatta olan tabletler klinik deneme için kullanılmış, hastalar tarafından olumlu sonuçlar kaydedilmiştir.
	ADT [60]	Hidroklorotiy azid	Laktoz monohidrat PVP K30	3B baskı parametrelerinin farklı kombinasyonu ile kütle ve içerik tekdüzeliği yüksek, etken maddenin çözünürlüğünün artırılabilirdiği ADT'ler üretilmiştir.
	Mini ADT [61]	Karbamazepin	Ac-Di-Sol® Kollidon 30 Laktoz monohidrat Sükraloz	3B baskıyla terapötik aralığı dar olan antiepileptik karbamazepinin pediatriye uygun küçük dozlarda mini tabletleri hazırlanmış ve bu tabletlerin tat maskeleyici özelliği elektronik dil aracılığıyla tespit edilmiştir. Etken madde yalnızca daha yüksek bir konsantrasyonda elektronik dil sensörüyle belirgin bir reaksiyon göstermiş ve pediatrik kullanımda daha düşük bir dozda acı olarak algılanma olasılığının daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca tatlandırıcı kullanımı testte acı sinyallerini engellemiştir.

Tablo 4 (devam). 3B baskı teknolojisi ile pediatrik formülasyonlara yönelik yenilikçi çalışmalar

3B Baskı Yöntemi	İlaç Şekli	Etken Madde	Polimer ve Yardımcı Maddeler	Pediatrik Tedaviye Sağlanan Yarar
SSE	Tablet [62]	Furosemid Sildenafil	Polisorbat 80 Gelucire® 48/16	3B baskıyla pediatrik popülasyon için hem furosemid hem de sildenafilin piyasada uygun dozu bulunmadığından 2 mg ve 10 mg furosemid ve 4 mg sildenafil içeren pediatrik dozlarda tabletler üretilmiş, düşük doza rağmen doz doğruluğu sağlanabilmiş, böylece ebeveynlerin yetişkin dozunu bölerek doz ayarlama problemi ortadan kaldırılmıştır.
	Tablet [63]	Levetirasetam	PVA-PEG	3B baskıyla elde edilen farklı katman sayılarına sahip tabletleri birbirleriyle karşılaştırarak, artan katman sayıları ile etken madde salım oranlarının azalması yönünde bir eğilim gözlemlenmiş, katman sayısı ile dozun ayarlanabileceği gösterilmiştir.
	ADF [64]	Levosetirizin HCl	HPMC Prejelatinize nişasta Maltitol Sükruloz	3B elde edilmiş ADF'ler iyi bir doz doğruluğu ve içerik tekdüzeliği göstererek yaş aralığına göre ihtiyaç duyulan farklı dozları sağlamıştır. Aynı zamanda ADF'lerin tümü çözünme deneylerinde 2 dakika içinde tamamen çözülmüştür.
	Bukkal film [65]	Mikonazol	PVP Zein Gliserol Tatlandırıcılar	3B basılmış filmlerin antifungal aktivitesi ticari oral jel formülasyonuna benzer şekilde bulunmuş, mukoadesiv özellikleri sayesinde oral enfekte bölgelere etken maddenin doğru dozda ve sürekli verilmesiyle de ticari mikonazol oral jeline umut vadeden bir alternatif olmuştur.
	Polimerik bukkal film [66]	Dolutegravir	PVA SA	HIV tedavisinde pediatrik popülasyonda ihtiyaç duyulan 4 mg dozda bukkal filmler 3B baskı ile üretilmiş. Elde edilen filmler iyi bir içerik tekdüzeliği ve geometri göstermiştir.
	Çiğnenebilir ilaç şekli [67]	Metformin	Buğday nişastası Ksantan zamkı Gliserin Jelatin	Uygun jelleştirici maddelerin entegrasyonu ve SSE baskı süreci sırasında viskozitenin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, 3B çiğnenebilir ilaç şekillerinin yapısal bütünlüğünü ve istenen etken madde salım profilini garantilemiştir.
SSE ve Kahıba Dökme	Çiğnenebilir ilaç şekli [68]	Parasetamol İbuprofen	Jelatin Gliserol Keçiyoynuzu sakızı Gıda boyası	Bu çalışma ile yutma probleminin önüne geçilmesi, tadın maskelenmesi, kabul edilebilirliğin artırılması mümkün olmuştur.

DPE: Direct Powder Extrusion-Doğrudan Toz Ekstrüzyonu; HP-β-CD: Hidroksipropil beta siklodekstrin; PEO: Polietilen oksit; HPMC: Hidroksipropil metil selüloz; CS: Kitozan; PEG: Polietilen glikol; IJP: Inkjet Printing-Mürekkep Püskürtme Esaslı Baskı; PVP: Polivinil prolidon; FDM: Fused Deposition Modelling-Eriyik Yığılma Modelleme; PVA: Polivinil alkol; PLA: Polilaktik asit; HPC: Hidroksipropil selüloz; HPMCAS: Hidroksipropil metil selüloz asetat süksinat; TiO₂: Titanyum dioksit; Aquazol: Poli-2-etil-tetra-oksazolin; TPGS: D-alfa tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat; SPL: Soforolipidler; SiO₂: Silisyum dioksit; ADF: Ağızda dağılan film; SLS: Selective Laser Sintering-Seçici Lazer Sintirleme; SSE: Semi Solid Extrusion-Yarı Katı Ekstrüzyon; CMC: Karboksimetil selüloz; SA: Sodyum aljinat; CP: Krospondon; SC: Sodyum kroskarmelloz; PVP-VA64: Polivinil prolidon vinil asetat; CMS-Na: Sodyum karboksimetil nişastası; Na-CMC: Sodyum karboksimetil selüloz; ADT: Ağızda dağılan tablet; PVA-PEG: Polivinil alkol-Polietilen glikol kopolimeri

SONUÇ VE TARTIŞMA

Yapılan incelemeler sonucunda son on yılda pediatrik tedaviye yönelik ilaç şekillerinin hazırlanmasında 3B baskı teknolojisi ile aktif olarak çalışıldığı ve özellikle 3B baskı teknolojisinin FDM ve SSE metotları kullanılarak pediatrik hastalarda ilacın alınabilirliğini artıracak göz alıcı görünüme sahip ve yutma problemini ortadan kaldırabilecek boyutta mini tablet, mukoadesiv tablet, çiğneme tableti ya da kaplet gibi katı oral dozaj şekillerinin geliştirildiği, oral uygulamadan sonra en çok çalışılan

ilaç şeklinin de supozituar olduğu görülmektedir. Çok çeşitli baskı teknolojileri, farklı polimerler ve etken maddeler ile piyasada bulunmayan doz ve şekillerde kişiye özel ilaç uygulamalarında başarılı ve olumlu sonuçlar alınabildiği tespit edilmiştir. Bu teknolojiye işlem parametrelerinin kolay bir şekilde değiştirilmesiyle ve farklı polimer kullanım imkânı ve daha kısa sürede daha az yardımcı madde kullanarak kolay bir şekilde etken madde salımının değiştirilmesi, absorpsiyonun artırılması, farklı polimer kombinasyonlarıyla biyoyararlanımın artırılması, çeşitli şekil ve boyutlarda ilaç şeklinin veya tadının geliştirilmesiyle hasta uyumunun sağlanması gibi pek çok avantaj elde edilmesi mümkün olmuştur. Yapılan çalışmalara bakıldığında da 3B baskının sağladığı bu faydalarla, pediatrik popülasyon için formülasyon geliştirmede giderek daha fazla rol oynayacağı açıktır. Hastane eczanelerinde ve serbest eczanelerde özellikle tablet, kaspül vb. katı dozaj şekillerinin 3B baskı ile kişiye özel ilaç üretimi İspanya, Almanya, Hollanda, İngiltere gibi Avrupa ülkelerinde başlamış olup, ülkemizde de 3B baskı ile üretime yönelik yasal düzenlemeler tamamlandığında 3B baskı ile ilaç üretimine hızla geçilecektir. Bu teknolojik gelişim sayesinde pediatrik ilaçlarda karşılaşılan üretim sorunlarının önemli bir bölümünün giderilmesi mümkün olabilecektir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenen 125S249 nolu 1002-A Hızlı Destek Projesi kapsamında edinilen bilgilere dayanmaktadır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: Ö.N., M.K.; Tasarım: Ö.N., M.K.; Denetim: M.K.; Kaynaklar: - ; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: - ; Analiz ve/veya Yorumlama: Ö.N., M.K.; Literatür Taraması: Ö.N., M.K.; Makalenin Yazılması: Ö.N., M.K.; Kritik İnceleme: M.K.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

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

KAYNAKLAR

1. Strouse, P.J., Trout, A.T., Offiah, A.C. (2022). Editors' notebook: What is 'pediatric'? *Pediatric Radiology* 52(12), 2241-2242. [\[CrossRef\]](#)
2. Domingues, C., Jarak, I., Veiga, F., et al. (2023). Pediatric drug development: Reviewing challenges and opportunities by tracking innovative therapies. *Pharmaceutics*, 15(10), 2431. [\[CrossRef\]](#)
3. Williams, K., Thomson, D., Seto, I., et al. (2012). Standard 6: Age groups for pediatric trials. *Pediatrics*, 129 Suppl 3, S153-S160. [\[CrossRef\]](#)
4. Juarez-Hernandez, J.E., Carleton, B.C. (2022). Paediatric oral formulations: Why don't our kids have the medicines they need? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(10), 4337-4348. [\[CrossRef\]](#)
5. Vieira, I., Sousa, J.J., Vitorino, C. (2021). Paediatric medicines - regulatory drivers, restraints, opportunities and challenges. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(4), 1545-1556. [\[CrossRef\]](#)
6. Balan, S., Hassali, M.A., Mak, V.S.L. (2017). Challenges in pediatric drug use: A pharmacist point of view. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 13(3), 653-655. [\[CrossRef\]](#)
7. Khan, D., Kirby, D., Bryson, S., et al. (2022). Paediatric specific dosage forms: Patient and formulation considerations. *International Journal of Pharmaceutics*, 616, 121501. [\[CrossRef\]](#)
8. Galande, A.D., Khurana, N.A., Mutalik, S. (2020). Pediatric dosage forms-challenges and recent developments: A critical review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(7), 155-166. [\[CrossRef\]](#)
9. Batchelor, H.K., Marriott, J.F. (2015). Paediatric pharmacokinetics: Key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 395-404. [\[CrossRef\]](#)
10. Al-Japairai, K., Hamed Almurisi, S., Almonem Doolaanea, A., et al. (2023). A review on taste masked multiparticulate dosage forms for paediatric. *International Journal of Pharmaceutics*, 632, 122571. [\[CrossRef\]](#)
11. Tong, H., Zhang, J., Ma, J., et al. (2024). Perspectives on 3D printed personalized medicines for pediatrics. *International Journal of Pharmaceutics*, 653, 123867. [\[CrossRef\]](#)
12. Marques, M.S., Lima, L.A., Poletto, F., et al. (2022). Nanotechnology for the treatment of paediatric

- diseases: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 75, 103628. [\[CrossRef\]](#)
13. Meyers, R. (2020). A wish list for drug development in pediatrics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(2), 939-943. [\[CrossRef\]](#)
 14. Gerrard, S.E., Walsh, J., Bowers, N., et al. (2019). Innovations in pediatric drug formulations and administration technologies for low resource settings. *Pharmaceutics*, 11(10), 518. [\[CrossRef\]](#)
 15. Moreira, M., Sarraguca, M. (2020). How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century. *International Journal of Pharmaceutics*, 590, 119905. [\[CrossRef\]](#)
 16. Kılıçarslan, M., Büke, A.N., Nekkük, Ö. (2023). 3B Baskı Teknolojisi ve Çok Katmanlı Farmasötik Filmler. Eds: Bozkır, A., Yıldız İ. *Eczacılıkta Yenilikler 4*, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 381-397.
 17. Kılıçarslan, M., Gencel, C. (2020). İlaç Üretiminde Üç Boyutlu Baskı Teknolojileri. Eds: Özçelikay G., Yıldız, İ. *Eczacılıkta Yenilikler 3*, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 371-390.
 18. Pitzanti, G., Mathew, E., Andrews, G.P., et al. (2022). 3D printing: An appealing technology for the manufacturing of solid oral dosage forms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 74(10), 1427-1449. [\[CrossRef\]](#)
 19. Kocabas, L.I., Ayyoubi, S., Tajqurishi, M., et al. (2024). 3D-printed prednisolone phosphate suppositories with tunable dose and rapid release for the treatment of inflammatory bowel disease. *International Journal of Pharmaceutics*, 649, 123639. [\[CrossRef\]](#)
 20. Suárez-González, J., Magariños-Triviño, M., Díaz-Torres, E., et al. (2021). Individualized orodispersible pediatric dosage forms obtained by molding and semi-solid extrusion by 3D printing: A comparative study for hydrochlorothiazide. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66, 102884. [\[CrossRef\]](#)
 21. Chachlioutaki, K., Karavasili, C., Mavrokefalou, E.E., et al. (2022). Quality control evaluation of paediatric chocolate-based dosage forms: 3D printing vs mold-casting method. *International Journal of Pharmaceutics*, 624, 121991. [\[CrossRef\]](#)
 22. Malebari, A.M., Kara, A., Khayyat, A.N., et al. (2022). Development of advanced 3D-printed solid dosage pediatric formulations for HIV treatment. *Pharmaceutics*, 15(4), 435. [\[CrossRef\]](#)
 23. Karavasili, C., Gkaragkounis, A., Moschakis, T., et al. (2020). Pediatric-friendly chocolate-based dosage forms for the oral administration of both hydrophilic and lipophilic drugs fabricated with extrusion-based 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 147, 105291. [\[CrossRef\]](#)
 24. Racaniello, G.F., Pistone, M., Meazzini, C., et al. (2023). 3D printed mucoadhesive orodispersible films manufactured by direct powder extrusion for personalized clobetasol propionate based paediatric therapies. *International Journal of Pharmaceutics*, 643, 123214. [\[CrossRef\]](#)
 25. Pistone, M., Racaniello, G.F., Rizzi, R., et al. (2023). Direct cyclodextrin based powder extrusion 3D printing of budesonide loaded mini-tablets for the treatment of eosinophilic colitis in paediatric patients. *International Journal of Pharmaceutics*, 632, 122592. [\[CrossRef\]](#)
 26. Boniatti, J., Januskaite, P., Fonseca, L.B.D., et al. (2021). Direct powder extrusion 3D printing of praziquantel to overcome neglected disease formulation challenges in paediatric populations. *Pharmaceutics*, 13(8), 1114. [\[CrossRef\]](#)
 27. Wang, Z., Han, X., Chen, R., et al. (2021). Innovative color jet 3D printing of levetiracetam personalized paediatric preparations. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 374-386. [\[CrossRef\]](#)
 28. Parulski, C., Bya, L.A., Goebel, J., et al. Development of 3D printed mini-waffle shapes containing hydrocortisone for children's personalized medicine. *International Journal of Pharmaceutics*, 642, 123131. [\[CrossRef\]](#)
 29. Zhang, P., Wang, H., Chung, S., et al. (2024). Fabrication of suppository shells via hot-melt extrusion paired with fused deposition modeling 3D printing techniques. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 94, 105491. [\[CrossRef\]](#)
 30. Persaud, S., Eid, S., Swiderski, N., et al. (2020). Preparations of rectal suppositories containing artesunate. *Pharmaceutics*, 12(3), 222. [\[CrossRef\]](#)
 31. Chen, H., Zheng, K., Bu, T., et al. (2024). Fabrication of 3D-printed hydrocortisone triple pulsatile tablet using fused deposition modelling technology. *American Association of Pharmaceutical Scientists-PharmSciTech*, 25(3), 58. [\[CrossRef\]](#)
 32. Palekar, S., Nukala, P.K., Mishra, S.M., et al. (2019). Application of 3D printing technology and quality by design approach for development of age-appropriate pediatric formulation of baclofen. *International Journal of Pharmaceutics*, 556, 106-116. [\[CrossRef\]](#)
 33. Krause, J., Muller, L., Sarwinska, D., et al. (2021). 3D printing of mini tablets for pediatric use. *Pharmaceutics*, 14(2), 143. [\[CrossRef\]](#)
 34. Scoutaris, N., Ross, S.A., Douroumis, D. (2018). 3D printed "starmix" drug loaded dosage forms for paediatric applications. *Pharmaceutical Research*, 35(2), 34. [\[CrossRef\]](#)
 35. 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. [\[CrossRef\]](#)
36. Fanous, M., Bitar, M., Gold, S., et al. (2021). Development of immediate release 3D-printed dosage forms for a poorly water-soluble drug by fused deposition modeling: Study of morphology, solid state and dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*, 599, 120417. [\[CrossRef\]](#)
 37. Pawar, A., Karanwad, T., Banerjee, S. (2024). 3D printed tinidazole tablets coupled with melt-extrusion techniques for formulating child friendly medicines. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 203, 114471. [\[CrossRef\]](#)
 38. Yang, T.L., Stogiannari, M., Janeczko, S., et al. (2023). Towards point-of-care manufacturing and analysis of immediate-release 3D printed hydrocortisone tablets for the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *International Journal of Pharmaceutics*, 642, 123072. [\[CrossRef\]](#)
 39. Tabriz, A.G., Fullbrook, D.H.G., Vilain, L., et al. (2021). Personalised tasted masked chewable 3D printed fruit-chews for paediatric patients. *Pharmaceutics*, 13(8), 1301. [\[CrossRef\]](#)
 40. Patel, H., Raje, V., Maczko, P., et al. (2024). Application of 3D printing technology for the development of dose adjustable geriatric and pediatric formulation of celecoxib. *International Journal of Pharmaceutics*, 655, 123941. [\[CrossRef\]](#)
 41. Huang, L., Yang, W., Bu, Y., et al. (2024). Patient-focused programable release indomethacin tablets prepared via conjugation of hot melt extrusion (hme) and fused depositional modeling (fdm) -3D printing technologies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 97, 105797. [\[CrossRef\]](#)
 42. Wang, H., Dumpa, N., Bandari, S., et al. (2020). Fabrication of taste-masked donut-shaped tablets via fused filament fabrication 3D printing paired with hot-melt extrusion techniques. *American Association of Pharmaceutical Scientists-PharmSciTech*, 21(7), 243. [\[CrossRef\]](#)
 43. Roulon, S., Soulairol, I., Lavastre, V., et al. (2021). Production of reproducible filament batches for the fabrication of 3D printed oral forms. *Pharmaceutics*, 13(4), 472. [\[CrossRef\]](#)
 44. Khalid, G.M., Musazzi, U.M., Selmin, F., et al. (2021). Extemporaneous printing of diclofenac orodispersible films for pediatrics. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(4), 636-644. [\[CrossRef\]](#)
 45. Khuroo, T., Mohamed, E.M., Dharani, S., et al. (2022). Very-rapidly dissolving printlets of isoniazid manufactured by sls 3D printing: *In vitro* and *in vivo* characterization. *Molecular Pharmaceutics*, 19(8), 2937-2949. [\[CrossRef\]](#)
 46. Funk, N.L., Januskaite, P., Beck, R.C.R., et al. (2024). 3D printed dispersible efavirenz tablets: A strategy for nasogastric administration in children. *International Journal of Pharmaceutics*, 660, 124299. [\[CrossRef\]](#)
 47. Khan, A.A., Khuroo, T., Mohamed, E.M., et al. (2024). Development, pharmacokinetics and antimalarial evaluation of dose flexible 3D printlets of dapsone for pediatric patients. *American Association of Pharmaceutical Scientists-PharmSciTech*, 25(7), 217. [\[CrossRef\]](#)
 48. Rouaz-El Hajoui, K., Herrada-Manchon, H., Rodriguez-Gonzalez, D., et al (2023). Pellets and gummies: Seeking a 3D printed gastro-resistant omeprazole dosage for paediatric administration. *International Journal of Pharmaceutics*, 643, 123289. [\[CrossRef\]](#)
 49. Tagami, T., Ito, E., Kida, R., et al. (2021). 3D printing of gummy drug formulations composed of gelatin and an hpmc-based hydrogel for pediatric use. *International Journal of Pharmaceutics*, 594, 20118. [\[CrossRef\]](#)
 50. Goyanes, A., Madla, C.M., Umerji, A., et al. (2019). Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of msud: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *International Journal of Pharmaceutics*, 567, 118497. [\[CrossRef\]](#)
 51. Rodriguez-Pombo, L., de Castro-Lopez, M.J., Sanchez-Pintos, P., et al. (2024). Paediatric clinical study of 3D printed personalised medicines for rare metabolic disorders. *International Journal of Pharmaceutics*, 657, 124140. [\[CrossRef\]](#)
 52. Ganatra, P., Jyothish, L., Mahankal, V., et al. (2024). Drug-loaded vegan gummies for personalized dosing of simethicone: A feasibility study of semi-solid extrusion-based 3D printing of pectin-based low-calorie drug gummies. *International Journal of Pharmaceutics*, 651, 123777. [\[CrossRef\]](#)
 53. Chatzitaki, A.T., Mystiridou, E., Bouropoulos, N., et al. (2022). Semi-solid extrusion 3D printing of starch-based soft dosage forms for the treatment of paediatric latent tuberculosis infection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 74(10), 1498-1506. [\[CrossRef\]](#)
 54. Herrada-Manchon, H., Rodriguez-Gonzalez, D., Alejandro Fernandez, M., et al. (2020). 3D printed gummies: Personalized drug dosage in a safe and appealing way. *International Journal of Pharmaceutics*, 587, 119687. [\[CrossRef\]](#)
 55. Roche, A., Sanchez-Ballester, N.M., Aubert, A., et al. (2023). Preliminary study on the development of caffeine oral solid form 3D printed by semi-solid extrusion for application in neonates. *American Association of Pharmaceutical Scientists-PharmSciTech*, 24(5), 122. [\[CrossRef\]](#)

56. Tabriz, A.G., Nandi, U., Scoutaris, N., et al. Personalised paediatric chewable ibuprofen tablets fabricated using 3D micro-extrusion printing technology. *International Journal of Pharmaceutics*, 626, 122135. [\[CrossRef\]](#)
57. Zhu, C., Tian, Y., Zhang, E., et al. (2022). Semisolid extrusion 3d printing of propranolol hydrochloride gummy chewable tablets: An innovative approach to prepare personalized medicine for pediatrics. *American Association of Pharmaceutical Scientists-PharmSciTech*, 23(5), 166. [\[CrossRef\]](#)
58. Han, X., Kang, D., Liu, B., et al. (2022). Feasibility of developing hospital preparation by semisolid extrusion 3d printing: Personalized amlodipine besylate chewable tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*, 27(2), 164-174. [\[CrossRef\]](#)
59. Rodriguez-Pombo, L., Gallego-Fernandez, C., Jorgensen, A.K., et al. (2024). 3D printed personalized therapies for pediatric patients affected by adrenal insufficiency. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 21(11), 1665-1681. [\[CrossRef\]](#)
60. Eduardo, D.T., Ana, S.E., Jose, B.F. (2021). A micro-extrusion 3D printing platform for fabrication of orodispersible printlets for pediatric use. *International Journal of Pharmaceutics*, 605, 120854. [\[CrossRef\]](#)
61. Hu, J., Fitaihi, R., Abukhamees, S., et al. (2023). Formulation and characterisation of carbamazepine orodispersible 3D-printed mini-tablets for paediatric use. *Pharmaceutics*, 15(1), 250. [\[CrossRef\]](#)
62. Lafeber, I., Tichem, J.M., Ouwkerk, N., et al. (2021). 3D printed furosemide and sildenafil tablets: Innovative production and quality control. *International Journal of Pharmaceutics*, 603, 120694. [\[CrossRef\]](#)
63. El Aita, I., Rahman, J., Breikreutz, J., et al. (2020). 3D-printing with precise layer-wise dose adjustments for paediatric use via pressure-assisted microsyringe printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 157, 59-65. [\[CrossRef\]](#)
64. Yan, T.T., Lv, Z.F., Tian, P., et al. (2020). Semi-solid extrusion 3D printing odfs: An individual drug delivery system for small scale pharmacy. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(4), 531-538. [\[CrossRef\]](#)
65. Chachlioutaki, K., Iordanopoulou, A., Katsamenis, O.L., et al. (2024). Tailored sticky solutions: 3D-printed miconazole buccal films for pediatric oral candidiasis. *American Association of Pharmaceutical Scientists-PharmSciTech*, 25(7), 190. [\[CrossRef\]](#)
66. Krishnan, P.D., Durai, R.D., Veluri, S., et al. (2024). Semisolid extrusion 3D printing of dolutegravir-chitosan nanoparticles laden polymeric buccal films: Personalized solution for pediatric treatment. *Biomedical Materials*, 19(2), 25046. [\[CrossRef\]](#)
67. Santamaría, K.J., Anaya, B.J., Lalatsa, A., et al. (2024). Engineering 3D printed gummies loaded with metformin for paediatric use. *Gels*, 10(10), 620. [\[CrossRef\]](#)
68. Rycerz, K., Stepien, K.A., Czapiewska, M., et al. (2019). Embedded 3D printing of novel bespoke soft dosage form concept for pediatrics. *Pharmaceutics*, 11(12), 630. [\[CrossRef\]](#)