

Şizofreni ve Bipolar Bozukluk Tedavisinde Kullanılmak Üzere Lurasidon HCl'nin Yenilikçi Formülasyon Yaklaşımları ve Uygulama Yolları: Geleneksel Derleme

Innovative Formulation Approaches and Administration Routes of Lurasidone HCl for the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder: Traditional Review

^aMelek Çağla KAZAZ^a, ^bYıldız ÖZSOY^b

^aİstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul, Türkiye

^bİstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul, Türkiye

ÖZET Oral yol, güvenlik profili, uygulama kolaylığı, yüksek hasta uyuncu ve düşük üretim maliyetleri ile günümüzde en çok tercih edilen ilaç uygulama tekniğidir. Ar-Ge çalışmalarında da oral formülasyonlar her zaman ilk tercih olmaktadır. Yeni ilaç moleküllerinin çoğu, formülasyon geliştirmeyi zorlayıcı nitelikte çözünürlük ve emilim sorunu olan Biyofarmasötik Sınıflandırma Sisteminde [Biopharmaceutical Classification System (BCS)] II ve IV kategorisindedir. Oral yolda güçlü mide asidi, midede başlayıp kolona uzanan geniş pH aralığı, sindirim enzimleri, kalın mukus tabakası ve sıkı bağlantılar bu sınıftaki ilaçların emilimi ve biyoyararlanımını daha da kısıtlamaktadır. Lurasidon HCl, şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan atipik antipsikotik grubu ilaçlardan biridir. Düşük çözünürlük özellikleri ile BCS Sınıf II'de yer alır. Lipofilik bir molekül olmasına rağmen ilk geçiş metabolizması nedeniyle zayıf biyoyararlanım gösterir. Atipik antipsikotikler, çoğunlukla oral yolla hemen salımlı ve değiştirilmiş salımlı dozaj formları ile olmakla birlikte enjektabl preparatlar hâlinde de piyasada bulunmaktadır. Lurasidon HCl içeren referans ürün olan Latuda®, hemen salımlı film kaplı tablet formunda geliştirilmiştir. Oral yolla uygulanan tabletler, kapsüller veya parenteral uygulanan steril ilaç formülasyonlarını içeren geleneksel ilaç taşıma sistemlerinde nörolojik hastalığa özgü durumlar ile ilaç kullanma ve uygulama zorluğu, vücudun her yerine dağılma ve hedef bölgeye ilaç taşınmasının yeterli olmaması, yan etkiler vb. gibi sınırlamalar söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle nörolojik hastalıklar için yeni, sistematik hedefli ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesi hem biyoyararlanım hem de tedavi açısından umut vaat edicidir. Bu derlemede, Lurasidon HCl etkin maddesinin farklı ilaç uygulama yollarına özgü yenilikçi yaklaşımlar ve ilaç taşıyıcı sistemler literatürdeki çalışma örnekleriyle birlikte açıklanmıştır.

ABSTRACT Oral route is the most preferred drug administration technique with its safety profile, ease of application, high patient compliance and low production costs. Oral formulations are always the first choice in formulation development in R&D studies. Most of new drug molecules are in the Biopharmaceutical Classification System (BCS) Category II and IV, which has solubility and absorption problems that make formulation challenging. On the oral route; strong stomach acid, wide pH range from stomach to the colon, digestive enzymes, thick mucus layer and tight junctions restrict the absorption and bioavailability of such drugs. Lurasidone HCl is one of the atypical antipsychotic drug used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. It is in BCS Class II with low solubility properties. Although it is a lipophilic molecule, it has poor bioavailability due to first pass metabolism. Atypical antipsychotics are mostly available in oral immediate- and modified-release dosage forms, also available as injectable preparations. Reference product Latuda® containing Lurasidone HCl; developed as an immediate-release film-coated tablet. Conventional drug delivery systems include orally administered tablets, capsules or parenterally administered sterile drug formulations; have limitations in using and administering in neurological disease with spreading all parts of the body and insufficient transport of medication to the target area, side effects, etc. Therefore, development of new, systematic targeted drug delivery systems is promising in terms of both bioavailability and treatment. In this review, innovative approaches and delivery systems specific to different drug administration routes of Lurasidone HCl are explained with examples in the literature.

Anahtar Kelimeler: Lurasidon HCl; şizofreni; bipolar bozukluk; ilaç salım sistemleri; yenilikçi tedaviler

Keywords: Lurasidone HCl; schizophrenia; bipolar disorder; drug delivery systems; investigational therapies

Correspondence: Melek Çağla KAZAZ
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul, Türkiye
E-mail: apothekerin_c@hotmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 03 Feb 2025

Received in revised form: 16 Apr 2025

Accepted: 09 May 2025

Available online: 29 Sep 2025

2630-5569 / Copyright © 2025 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Dünya Sağlık Örgütü'nün, 2020 yılında yayınladığı rapora göre nörolojik hastalıklar dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanı etkilemekte, yaşam kalitesinde bozulma ve ölümlere neden olabilmektedir. Sayısal verilerle 50 milyon kişi epilepsi, 62 milyon kişi serebrovasküler hastalıklar, 326 milyon kişi migren, 21 milyon kişi şizofreni, 24 milyon kişi Alzheimer hastalığı ve demans ile mücadele etmektedir. Bu durum, göz önünde bulundurulduğunda yenilikçi ilaçların ve taşıyıcı sistemlerin keşfedilmesi ve geliştirilmesine yönelik çabalar sürmektedir.^{1,2}

Son yıllarda geliştirilen ilaç moleküllerinin, daha fazla lipofilik ve yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu ayrıca suda zayıf çözünürlük gösterdikleri belirtilmektedir. Piyasaya çıkan ilaçların yaklaşık %40'ı ve keşif aşamasındaki moleküllerin yaklaşık %90'ı çözünürlük ve/veya emilimlerinin düşük olması ile Biyofarmasötik Sınıflandırma Sisteminde [Biopharmaceutical Classification System (BCS)] sınıf II ve IV kategorisindedir.^{3,4} İlaç molekülünün, sudaki çözünürlüğünün ve/veya emiliminin zayıf olması, farmakolojik açıdan daha yüksek bir dozun uygulanmasını gerektirerek ilacın performansını sınırlamaktadır. Yüksek doz uygulaması, zararlı yan etkiler oluşturabilir ayrıca tedavi maliyetiyle ilgili sorunlar yaratabilir. Zayıf biyoyararlanım nedeniyle oral yol yerine parenteral yol ile uygulama gerekebilmektedir.⁵

İyi bir oral biyoyararlanım, ilaç mide-bağırsak sıvılarında çözünmelidir ve ayrıca kan dolaşımına ulaşmak için hücre membranlarından yeterli derecede geçirgenlik özelliklerine sahip olmalıdır.⁶ Bu anlamda BCS, sınıf II ve IV moleküllerin çözünme hızını ve emilimini artırmak için yaygın olarak kullanılan yaklaşımlar: Nanoteknoloji temelli formülasyonlar, lipid bazlı ilaç taşıyıcı sistemler, ön ilaçlar, amorf katı dispersiyonlar, tuz oluşumu, ko-kristaller ve siklodekstrin kompleksleri şeklinde sıralanabilmektedir.^{4,7} Nanosüspansiyon, nanoemülsiyon, nanokristaller, amorf nanopartiküller, polimerik nanopartiküller, lipozomlar, niozomlar, miseller vb. gibi nanotaşıyıcılar birçok ilacın farmakokinetik parametrelerini ve biyoyararlanımını iyileştirmede başarıyla uygulanmıştır.^{4,8,9}

Lurasidon HCl, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafın-

dan şizofreni ve bipolar bozukluğun tedavisi için onaylanmış atipik antipsikotik bir ilaçtır. Hem dopaminerjik hem de serotonerjik aktiviteye sahiptir ve D2 reseptörü ile 5-HT₂ reseptörü üzerinde antagonist olarak görev yapar.¹ Bilişsel eksiklikler de dâhil olmak üzere şizofreni semptomlarının tedavisinde iyi bir etkinliğe sahip olan yeni bir ilaçtır. Lurasidon HCl'nin hemen salımlı film kaplı tablet formülasyonu olan referans ürün Latuda®, dünya çapında pazarda bulunurken Türkiye pazarında yoktur. Ancak Ekim 2024'te 2 firmanın ruhsat aldığı film kaplı tablet formundaki jenerik ürünler mevcuttur.^{7,10}

Lurasidon HCl'nin, zayıf çözünürlük ve düşük biyoyararlanım göstermesi ayrıca ilk geçiş metabolizması nedeniyle oral uygulamadan sonra yalnızca %9-19 oranında emilebilmektedir. Lurasidon HCl'nin emilimi, yiyeceklerle birlikte alındığında 2 kat artış gösterdiğinden, hemen salımlı tabletlerin yiyeceklerle (>350 kalori ve yağsız) alınması önerilmektedir. Yemeğin besin ve kalori içeriği, hacmi ve sıcaklığı gastrointestinal sistemde, fizyolojik değişikliklere neden olabilir ve ilacın geçiş süresini, çözünmeyi, geçirgenliği dolayısıyla biyoyararlanımını etkileyebilmektedir. Bununla birlikte bazı şizofreni hastaları için kullanım talimatlarını takip etmek zordur ve bu da tedaviye uyumun azalmasına neden olur.^{3,7}

Bahsedilen özellikleriyle Lurasidon HCl etkin maddesi yenilikçi formülasyon yaklaşımlarına uygun bir aday hâline gelmiş; oral, parenteral, transdermal ve nazal uygulamaya yönelik birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalarda, çözünürlüğü ve biyoyararlanımı artırmak için farklı yaklaşımlar uygulanmıştır.^{3,6}

LURASİDON HCL'NİN ORAL YOLLA UYGULANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALAR

Lurasidon HCl'nin oral uygulanmasında çözünürlüğün ve biyoyararlanımının artırılması için etkin maddenin partikül boyutunun küçültülmesiyle hazırlanan nanokristallere ek olarak kristal örgünün amorf hâle getirilmesine dayalı sistemler (ko-amorf sistemler, katı dispersiyonlar ve siklodekstrin kompleksleri) bulunmaktadır.¹¹⁻¹⁶ Ayrıca etkin maddenin lipid (yağ)

içeren sistemleri ve şişebilen oral sistemleri ile ilgili çalışmalar da mevcuttur.¹⁷⁻²² Bahsedilen bu yaklaşımlarla Lurasidon HCl içeren ağızda dağılan tablet [orodispersible tablet (ODT)], konvansiyonel tablet ile kapsül formülasyonları hazırlanmıştır.

NANOKRİSTALLERİNE AİT ÇALIŞMALAR

Etkin maddelerin, nanokristallerinin hazırlanmasının çok sayıda ilacın çözünme hızını ve biyoyararlanımını artırmada başarılı olduğu bilinmektedir.²³ Farklı farmakolojik gruptan etkin maddelerin nanokristallerini içeren 16 adet ürünün ilaç pazarında yerini almış olduğu görülmektedir.⁴ Pazarlanan ürünlerin çoğu, nispeten uygulama kolaylığı, doğru dozaj ve stabilite sağlaması, hastalar ve doktorlar tarafından tercih edilmesi ile oral katı dozaj formları olarak geliştirilmektedir.^{4,11,23}

Etkin maddelerin, nanokristallerinin üretiminde bir sıvı yatağı içinde yukarıdan aşağıya (*top-down*) veya aşağıdan yukarıya (*bottom-up*) yöntemler kullanılmaktadır. Yukarıdan aşağıya yöntemler içinde yaş öğütme ile yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemi en bilinen tekniklerdendir.⁴ Yaş öğütme, farklı boyuttaki bilyaların kullanılmasıyla mikrometre boyutundaki partikül boyutuna sahip olan maddelerin nanometre ölçeğine kadar küçültülmesini sağlar. Yüksek basınçlı homojenizasyon yönteminde ise çarpıştırıcı güç ve türbülanslı akış ile partikül boyutu nanometre seviyesine indirilebilir.²³ Aşağıdan yukarıya yöntemlerde ise çözünmüş etkin maddelerin sıvı antiçözücü çöktürme yoluyla ve süperkritik akışkanlar tarafından çöktürülmesi yoluyla nanopartiküllerin oluşturulmasını sağlar.^{3,4}

Yukarıdan aşağıya yöntemlerde sıvı yatağı içinde nanokristaller mevcut olduğundan bu sistemler nanosüspansiyon olarak da tanımlanmaktadır.²³ Nanosüspansiyon sistemlerinde partikül boyutu, genellikle 10-100 nm arasındadır.¹¹ Bu nanosüspansiyonlar, direkt olarak kullanılabilirler gibi aynı zamanda liyofilizasyon veya püskürterek kurutma teknolojisi ile toz hâlde de elde edilebilmektedir.^{3,4}

Yaş öğütme tekniği ile Lurasidon HCl ile Hidroksipropil metilselüloz [Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)] E15 kullanılarak nanokristallerin hazırlandığı bir çalışmada, partikül boyutunun 720 nm'den 226 nm'ye düşürülebildiği saptanmıştır.

Bununla birlikte saf etkin maddeye kıyasla nanokristallerle pH 3,8 ortamında çözünme hızı profilinde 5. dk'da %85'in üzerinde çözünme gerçekleşmiştir.¹²

Nano çöktürme tekniğinin kullanıldığı bir çalışmada, Sodyum Dodesil Sülfonat ve Poloksamer F68 kullanılarak hazırlanan Lurasidon HCl nanokristalleri içeren nanosüspansiyonlar liyofilize edilmiştir. Partikül boyutu 327 nm olan liyofilize nanosüspansiyonda, *in vitro* çalışmada, pH 2,0 pH 4,5 ve pH 6,8 ortamlarında 20. dk'da çözünme hızı sonuçları sırasıyla %75, %88 ve %68 iken; saf etkin madde ile aynı ortamlarda 60. dk'da alınan sonuçlar sırasıyla %52, %62 ve %21 olmuştur. Ayrıca *in vivo* çalışmalarda, oral yolla verilen kaba süspansiyonlara göre 1,5 kat daha yüksek biyoyararlanım elde edilmiştir.³

Bir diğer çalışmada, HPMC E3 ve Poloksamer 188 kullanılarak yaş öğütme tekniği ile üretilmiş Lurasidon HCl nanosüspansiyonu liyofilize edilmiş ve oral kullanıma yönelik ODT'leri hazırlanmıştır. 246 nm olarak nano boyuta getirilmiş Lurasidon HCl içeren ODT'lerde *in vitro* çözünme hızı çalışmalarında pH 3,8 ortamında 5. dk'da %70 üzerinde salım sağlandığı; saf etkin madde ile hazırlanan ODT'lerde ise 5. dk'da sadece %5 salım gerçekleştiği görülmüştür.¹¹

AMORF YAPIYA GETİRİLMESİNE AİT ÇALIŞMALAR

Tüm ilaçlarda olduğu gibi Lurasidon HCl için de amorf formu, mevcut kristal formuna kıyasla daha yüksek çözünürlük ve biyoyararlanım gösterir.¹² Son zamanlarda bir ilaç ve bir konuk molekülden oluşan ko-amorf sistemler popülerlik kazanmıştır. Lurasidon HCl'nin sakarin ile 1:1 molar oranında tek fazlı ko-amorf formu elde edilmiştir. Amorf Lurasidon HCl ile karşılaştırıldığında ko-amorf yapı pH'tan bağımsız bir çözünürlük davranışı sergilemiştir ve fiziksel anlamda daha stabil bir yapı kazanmıştır.¹³

Başka bir çalışmada, Lurasidon HCl ile sülfobütil eter- β -siklodekstrin (SBE- β -CD) kompleksleri hazırlanmıştır. Komplekslerde, etkin maddenin amorf hâle geçmesine paralel olarak, siklodekstrinlerin hidrofilik özelliği pH'dan bağımsız, saf etkin maddeye göre daha yüksek bir çözünürlük elde edilmesini sağlamıştır. Ayrıca köpeklerle yapılan *in vivo* farmakokinetik çalışmada, açlık koşullarında dahi biyoyararlanımın arttığı tespit edilmiştir.¹⁴

Etkin maddenin katı dispersiyon tekniği ile amorf hâle getirilmesinde ise ilaç hidrofilik bir taşıyıcı matriks içinde dağıtılmaktadır. Katı dispersiyon hazırlanmasında çözücü buharlaştırma, eritme ve püskürterek kurutma gibi işlemler uygulanabilmektedir. Literatürde Üre, Polietilen glikol (PEG) 4000, PEG 6000, Povidon K30, E Vitamini ve β -CD gibi taşıyıcılar kullanılarak katı dispersiyon yaklaşımıyla Lurasidon HCl'nin konvansiyonel tablet, ODT ve kapsül formu hazırlanmıştır. Bu çalışmalarda, ilaç taşıyıcının etkisiyle kristal formdan amorf forma dönüşerek daha yüksek çözünme özelliği sergilemiştir.^{6,14,15}

LİPİD (YAĞ) İÇEREN SİSTEMLERİNE AİT ÇALIŞMALAR

Suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçların gastrointestinal emilimini artırmak için lipid temelli formülasyonların kullanımı oldukça yaygındır.²⁴ Lipid yapılı yardımcı maddeler, güvenlik profilleri ve düzenleyici otoritelerce kabul görmeleri ile popülerlik kazanmıştır.²⁵ Literatürde, Lurasidon HCl'nin hemen salımlı kapsül formülasyonlarında lipid (yağ) temelli kendiliğinden mikroemülsifiye/nanoemülsifiye sistemleri ya da katı lipid nanopartikülleri hazırlanarak jelatin kapsüllere doldurma tekniğinden hareket edilmiştir.¹⁷⁻²⁰

Kendiliğinden mikroemülsifiye/nanoemülsifiye olan sistemler [self-microemulsifying/nanoemulsifying drug delivery systems (SMEDDS-SNEDDS)], içinde etkin maddelerin süspanse edilebildiği veya çözölebildiği lipid temelli yardımcı maddeler ve/veya yüzey aktif maddeler ile hidrofilik yardımcı çözücülerin homojen karışımlarını ifade etmektedir. Sulu ortamla seyreltme sırasında bu formülasyonlar kendilerini emülsiyonlara, mikro veya mikroemülsiyonlara dönüştürür ve burada ilaç çözünür hâle gelir. Kendiliğinden emülsifiye olan bu ilaçlar oral solüsyon, yumuşak veya sert jelatin kapsüller ile formüle edilebilirler. Kapsül materyali jelatin veya HPMC temellidir. Birim kapsüldeki ilaç dozu 0,25-500 mg arasında değişebilmektedir.²⁴

Mikroemülsiyonlar berrak, termodinamik olarak kararlı, izotropik sıvı karışımlardır. Yağ, su, yüzey etkin madde ve yardımcı yüzey etkin madde kullanılarak hazırlanırlar. Nanoemülsiyonlar ise mikroemülsiyonlara çok benzemekle birlikte, kendiliğinden

oluşan mikroemülsiyonlardan farklı olarak mekanik kuvvet uygulanarak üretilirler. Mikroemülsiyonların genellikle nanoemülsiyonlardan daha düşük damlacık büyüklüğüne sahip olduğu bilinmektedir ve literatürde her iki sistem için de damlacık boyutu <100 nm olarak belirtilir. Mikroemülsiyon hazırlanmasında temel olarak faz titrasyon ve faz inversiyon yöntemleri uygulanabilmektedir, en sık kullanılanı faz titrasyon tekniğidir. Mikroemülsiyonların aksine nanoemülsiyonların üretimi genellikle daha fazla enerji gerektirir. Yüksek enerjili yöntemlerde, yüksek basınçlı homojenizasyon, ultrason veya mikroa-kışkanlaştırma teknikleri kullanılır.^{26,27}

Sıvı kendiliğinden emülsifiye olan sistemlerin biyoyararlanım artırma avantajının yanında, yüksek üretim maliyeti, ilaç stabilitesi sorunu, ilaç sızıntısı ve sert/yumuşak bir kapsül içinde çökme gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle hasta uyuncunu, ürünün stabilitesini, daha iyi kullanım ve uygun maliyetli büyük ölçekli üretimi artırmak için katı hâle dönüştürülürler.²⁵ SMEDDS/SNEDDS'leri serbest akışlı tozlara, granüllere, pelletlere, tabletlere, katı dispersiyonlara, mikrokürelere veya nanopartiküllere dönüştürmek için adsorpsiyon, püskürterek kurutma, ekstrüzyon sferizasyon, eriyik granülasyonu, enkapsülasyon vb. gibi katılaştırma teknikleri başarıyla uygulanmaktadır. Katı SMEDDS/SNEDDS'in hazırlanmasına yönelik en basit yöntem sıvı SMEDDS/SNEDDS'in seçilen gözenekli taşıyıcılar üzerine adsorpsiyonuna dayanır. En sık kullanılan adsorbanlar: silika, kalsiyum karbonat, mikrokristalin selüloz, laktoz olarak sıralanabilir.²⁴ Literatürde Lurasidon HCl'nin, oral uygulamada çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmaya yönelik birçok SMEDDS/SNEDDS çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalar, Tablo 1'de özetlenmiştir.

Katı lipid nanopartiküller [solid lipid nanoparticles (SLN'ler)], yüzey aktif maddelerle stabilize edilmiş, ilaç içeren katı lipid çekirdeğe 10-1,000 nm partikül çapına sahip küresel nanopartiküllerdir.^{28,29} SLN'ler, fiziksel olarak kararlı yapılarıyla ışığa, çevreye, pH'a ve oksidasyona duyarlı ilaçları koruyarak stabilitesini artırır. İlaçların kontrollü salımını sağlamaya yardımcı olurlar. SLN hazırlanmasında, birçok yöntem uygulanmaktadır. Bunlar: Yüksek basınçlı homojenizasyon, ultrasonikasyon/yüksek hızlı ho-

TABLO 1: Lurasidon HCl'nin oral uygulanmasına yönelik çalışmalar

Formülasyon tipi	Formül içeriği	Doz	<i>in vitro/ex vivo</i> çalışma	<i>in vivo</i> çalışma	Kaynak
SMEDDS içeren sert jelatin kapsül	Cremophor RH40, Soluphor P ve Capmul MCM ile Kolloidal Silikon Dioksit	20 mg	<i>In vitro</i> çözünme hızı çalışmalarında saf etkin madde içeren kapsül formülasyonuna göre daha yüksek çözünme; Sıçanlarla yapılan <i>ex vivo</i> çalışmada; ilacın %50'sinden fazlasının yarım saat içinde emilimi	-	17
SNEDDS ve SNEDDS içeren sert jelatin kapsül	Anason yağı; Tween® 80 ve PEG-600 ile Kolloidal Silikon Dioksit	5 mg	pH 6,8 Fosfat tamponu ortamında hem sıvı-SNEDDS hem de katı-SNEDDS sistemi, konvansiyonel ilaca kıyasla daha iyi bir salım profili	-	18
SNEDDS	Capmul MCM; Tween® 80 ve gliserol	40 mg	0,1M HCl, pH 3,8 McIlvaine tamponu ve pH 6,8 ortamlarında yapılan <i>in vitro</i> çözünme hızı çalışmalarında her üç ortamda da referans ürüne göre daha yüksek çözünme hızı	Köpeklerle hem açlık hem de tokluk koşullarında yapılan farmakokinetik çalışmalarda besin etkisinden bağımsız olarak her iki koşulda da tablete göre artan biyoyararlanım	19
Nanosüspansiyon Temelli SNEDDS içeren sert jelatin kapsül	Maisin, Tween 80, Transcutol ve fosfolipid (Lipoid E80)	20 mg	Hem deionize su hem de pH 6,8 fosfat tamponu ortamlarında referans ürüne göre daha yüksek bir çözünme hızı profili	20 sağlıklı erkek gönüllü ile açlık ve tokluk koşullarında yapılan bir farmakokinetik çalışmada besin etkisinin önüne geçilmesi ve açlık koşullarında da biyoyararlanımının artması	20

MCM: PEG: Polietilen glikol; SNEDDS: Kendiliğinden nanoemülsifiye olan sistemler

mojenizasyon, çözücü evaporasyonu, çözücü emülsifikasyon-difüzyon-evaporasyon, süperkritik sıvı metodu, mikroemülsiyon, püskürtürerek kurutma, çift emülsiyon, çöktürme, film ultrason dispersiyon, çözücü enjeksiyonu, membran kontraktör ve koaservasyon metodu şeklinde sıralanabilir.^{28,30} Yapılan bir çalışmada, gliseril monostearat, Poloksamer 188, sodyum deoksikolat ve su kullanılarak Lurasidon HCl'nin SLN dispersiyonu oluşturulmuştur. *In vitro* ve *ex vivo* ilaç salım çalışmaları, SLN'lerin difüzyonunun, Lurasidon HCl'nin süspansiyonuna kıyasla önemli ölçüde arttığını kanıtlamıştır. Sıçanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalar da biyoyararlanımın 5,16 kat arttığını göstermiştir.⁷

ŞİŞEBİLEN ORAL SİSTEMLERİNE AİT ÇALIŞMALAR

Şizofreni ve bipolar bozukluğun tedavisinde, sirkadiyen ritme ve semptom dalgalanmalarına uyum sağlamak için ilacın kesin ve zamanında salınmasını gerektiren durumlar oluşmaktadır. Bu yüzden Lurasidon HCl'i model ilaç olarak kullanan oral pulsatil ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir. Pulsincap sistemi, gastrointestinal sistemin belirli bölümlerinde, özellikle de kolonda ilaç salımını hedeflemek için zaman kontrollü salım mekanizmalarını kullanır.²¹

Pulsincap teknolojisi, R.R. Scherer International Corporation/ABD tarafından geliştirilen bir kapsül

sistemidir. Kapsülün gövdesini oluşturan çekirdek kısmı (çözünmeyen bölüm), açılabilir bir hidrojel tıkaç ve suda çözünerek çıkabilen bir kapsül kapağından oluşmaktadır.²² Mide boşalma sürelerindeki farklılıkların önüne geçmek için tüm bu sistemi enterik bir polimer kaplar. Bir süre sonra tıkaç kapsülden çıkar ve ilacı hızla serbest bırakır. Enterik kaplamada etil selüloz veya Eudragit® RL gibi suda çözünürlüğü düşük bir polimer, hidrojel tıkaç için ise HPMC, polimetil metakrilat, polivinil asetat ve polietilen oksit türevleri kullanılabilir.²²

Yapılan bir çalışmada, Lurasidon HCl ile hazırlanan direkt baskıya hazır toz karışım enterik özellikte No: 0 Pulsincap gövdesine doldurulmuş, 2:1 oranında laktoz ve HPMC K15M içeren hidrojel tıkaç hazırlanmıştır sonrasında kapsül kapağı ile gövdesi birleştirilmiştir. *in vitro* çözünme hızı çalışmaları ile pH 1,2'de 2 saatlik ve pH 7,4'de 10 saatlik bir salım ile alınan sonuçlar doğrultusunda; 0. derece kinetik gösteren kontrollü salım sağlayan bir Pulsincap sisteminin oluşturulduğu kanıtlanmıştır.²¹

LURASİDON HCL'İN PARENTERAL YOLLA UYGULANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALAR

Şizofreni hastalarında, semptomları kontrol altına almak ve nüks oranlarını azaltmak için uzun süreli

antipsikotik tedavi gereklidir. Uzun etkili antipsikotik depot formlar, emilim ve ilk geçiş metabolizması ile ilişkili değişkenliği önlemektedir. Parenteral yollardan genellikle kas içi (intramüsküler “İM”) olarak uygulanırlar.³¹ Orjinator firma tarafından Lurasidon HCl’nin İM süspansiyon formu da geliştirilmiştir ancak pazarda bulunmamaktadır.³²

Literatürde İM uygulamaya yönelik Lurasidon HCl’nin, poli(D,L-laktit-ko-glikolit) (PLGA) temelli polimerik nanopartikülleri (PNP) ile uzun etkili depo formülasyonu geliştirilmiştir.^{33,34} Nano-çöktürme tekniği kullanılarak hazırlanan Lurasidon HCl yüklü PLGA nanopartikülleri, liyofilizasyondan önce ve sonra sırasıyla $112,7 \pm 1,8$ nm ve $115,0 \pm 1,3$ nm boyutlarında ve düşük bir polidispersite indeksiyle tekdüze bir partikül boyutu dağılımı sergilemiştir. PNP’lerde yüksek enkapsülasyon etkinliği, ilaç yüklemesi ve ilaç içerik tekdüzeliğinin yanında, stabil bir formülasyon geliştirilmesi sağlanmıştır. Sıçanlarda, Lurasidon HCl yüklü PNP’lerin İM uygulaması ilaç süspansiyonu ile karşılaştırıldığında daha uzun bir ortalama kalış süresi ile istenilen sürekli salım profili elde edilmiştir. Bu bulgular, formülasyonun şizofreni tedavisinde Lurasidon HCl’nin terapötik etkinliğini arttırmak için yenilikçi bir yaklaşım olduğunu vurgulamaktadır.³³ Lurasidon HCl’nin parenteral uygulanmasına yönelik çalışmalar Tablo 2’de sunulmuştur.^{32,33}

LURASİDON HCL’NİN TRANSDERMAL YOLLA UYGULANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALAR

İdeal ilaç taşınması yaklaşımında, oral uygulama kadar basit olması ve parenteral formlarda olduğu gibi yüksek biyoyararlanım sergilemesi istenmekte-

dir. İlaçların amaçlanan etki bölgelerine güvenilir bir şekilde ulaştırılması ihtiyacı nedeniyle geleneksel oral ve parenteral dozaj formlarına alternatif olarak hasta dostu yeni teknolojiler üzerinde çalışılmaktadır. Vücudun en büyük organı olan deri, lokal (dermal) ve sistemik (transdermal) farmakolojik etkiler için tercih edilebilen ilaç uygulama yollarından biridir. Geçtiğimiz 40 yılda sistemik etki için deriye ilaç uygulaması, geleneksel dozaj formlarına bir alternatif olarak gelişimini sürdürmektedir. 1979 yılında ilk transdermal yamanın (*patch*) onaylanmasından bu yana FDA tarafından transdermal kullanım için onaylanan ilaçların sayısı artmaktadır. Transdermal yol ilk geçiş etkisi olmaması ve ilacın sürekli salımına izin vermesi avantajlarına sahiptir. Ancak deride, *stratum corneum* oluşturduğu bariyer nedeniyle ilacın taşınması zordur.^{35,36}

Deriden geçişi ve deri geçirgenliğini artırmaya yönelik kimyasal ve fiziksel yöntemlerden oluşan farklı stratejiler değerlendirilmiştir. Antipsikotik ajanlar söz konusu olduğunda esas olarak kimyasal penetrasyon arttırıcıların ve nanosistemlerin (kimyasal yöntemler) yanı sıra mikro iğnelerin, ultrason ve iyontoforezin (fiziksel yöntemler) tek başına ve kombinasyonları hâlinde kullanımı pek çok çalışmaya konu olmaktadır.³⁷

Mikro iğne teknolojisi, büyük ölçekli üretime ve ticarileşmeye doğru hızla ilerleyen teknolojilerden biridir. Mikro iğneler, silikon da dâhil olmak üzere paladyum, titanyum, paslanmaz elik ve nikel gibi metallere, cam, seramik, maltoz, galaktoz ve polisakkarit gibi karbonhidratlar ve farklı polimerler gibi çeşitli malzemelerden üretilebilmektedir.³⁸ İlaç genellikle bir dizi oluşturmak üzere alttaki baz substrata

TABLO 2: Lurasidon HCl’nin parenteral uygulanmasına yönelik çalışmalar

Formülasyon tipi	Formül içeriği	Doz	<i>in vitro/ex vivo</i> çalışma	<i>in vivo</i> çalışma	Kaynak
İM süspansiyon	Polisorbat 80, sodyum klorür, monobazik ve dibazik sodyum fosfat ve enjeksiyonluk su	150 mg/ml	*	*	32
İM polimerik nanopartikül	PLGA	-	PNP’ler ile yüksek enkapsülasyon etkinlięi ve stabil bir formülasyon	ilaç süspansiyonu ile karşılaştırıldığında sıçanlarda daha yüksek biyoyararlanım	33

*Ruhsatlı üründür. İM: İntramüsküler; PLGA: poli(D,L-laktit-ko-glikolit); PNP: Polimerik nanopartikülleri

TABLO 3: Lurasidon HCl'nin nazal uygulanmasına yönelik çalışmalar

Formülasyon tipi	Formül içeriği	Düz	<i>in vitro/ex vivo</i> çalışma	<i>in vivo</i> çalışma	Kaynak
Nanoyapılı lipid taşıyıcılar	Yağ fazı: Gelol 64, Caproyl 90 Su fazı: Deiyonize su içerisinde Tween 80 ve Transcutol P karışımı	-	pH 7,4 Fostat tamponunda Diyaliz çalışmasında süspansiyon formuna kıyasla daha yüksek çözünme	Sıçanlarda yapılan çalışmada daha yüksek biyoyararlanım	1
Misel içeren hidrojel	Pluronic F127 (PF-127) ve Gelucire 44/14 (GL44) Karbopol-940, gliserin ve deiyonize su	5 mg	pH 6,4 Fostat tamponu+% 5 Tween 80 ortamında Diyaliz çalışmasında sulu dispersiyona göre daha yüksek çözünme Koyun nazal mukozası kullanılarak pH 6,4 Fostat tamponu ortamında ex vivo Franz geçirgenlik çalışmasında sulu dispersiyona göre permeabilitede artış	Sıçanlarda yapılan çalışmada daha yüksek biyoyararlanım	8
Niozom içeren <i>in situ</i> jel	Span 80, kolesterol, PF-127 ve HPMC K4M	10 mg	Franz difüzyon hücrelerinde hem selofan membran ile %59,5-77,6 arasında değişen bir salım profili, Koyun nazal mukozası kullanılarak pH 6,4 Fostat tamponu ortamında ise %77,4'lük bir salım profili elde edilmiştir.	-	9
Mikroküre	Doğal (kitozan) ve sentetik (Eudragit L 100) polimeri	1 g	pH 6,6 Fostat tamponu ortamında diyaliz yöntemiyle <i>in vitro</i> salım çalışmasında kitozan ve Eudragit mikroküreleri ile (%74,83 ve %79,41) salım, keçi nazal mukozası kullanılarak pH 6,6 Fostat tamponu ortamında ex vivo Franz geçirgenlik çalışmasında kitozan ve Eudragit L 100 mikroküreleri ile %76,36 ile %80,18 salım elde edilmiştir.	-	41
Nanoemülsiyon	Capmul MCM, (1:1) tween 80 ve propilen glkol karışımı ve deiyonize su, mukoadhezif nanoemülsiyon;	10 mg	In vitro Franz difüzyon hücreleri ile pH 4,5 asetat tamponunda en yüksek salım profili sırasıyla mukoadhezif nanoemülsiyon, nanoemülsiyon ve mikroemülsiyonda elde edilmiştir.	-	43
Mukoadhezif nanoemülsiyon	(ayrıca mukoadhezif polimer olan polikarbofil içendir)	10 mg			
Mikroemülsiyon	Oleik asit, Cremophore RH 40, Labrasol, Transcutol P ve deiyonize su	5 mg			
Mikroemülsiyon nanoemülsiyon ve mukoadhezif nanoemülsiyon	Yağ karışımı (Capmul MCM EP: Capmul MCM C8 EP, yüzey aktif madde Cremophor EL ve deiyonize su, mukoadhezif nanoemülsiyon sistemi için polycarbophil® AA-1 ilave edilmiştir.	10 mg	Ex vivo koyun nazal dokusu kullanılarak Franz difüzyon hücreleri ile; pH 5,0 Fostat Tamponu: Transcutol P 1-1 (v/v) ortamında yapılan çalışmada mikroemülsiyon formülasyonunda daha fazla difüzyon elde edilmiştir. Mukoadhezif nanoemülsiyonda ise Polycarbophil AA-1 yapısı gereği en yavaş difüzyon meydana gelmiştir.	Faerlele yapılan <i>in vivo</i> nazal farmakodinamik çalışmada temas süresinin artırılması ve mukosilyer arınma ile mukoadhezif nanoemülsiyon ile daha olumlu sonuçlar alınmıştır.	44
Mikroemülsiyon	Susam yağı, Tween 20 ve plurlol oleik	40 mg	In vitro Franz difüzyon hücreleri ile pH 6,4 fostat tamponunda referans ürünü paralel bir salım profili elde edilmiştir.	-	45
Nanoyapılı lipid taşıyıcı	Gliseril monostearat, Caprol 90 ve Tween 80	-	In vitro çalışmalarda 24 saate kadar %95,37'lik bir salım elde edilmiştir.	Intranasal uygulamada sıçanlarda saf etkin maddeye göre 5,16 kat daha yüksek biyoyararlanım	46
<i>in situ</i> jel	Pluronic F-127 ve HPMC K4M içeren (PF4 formülasyonu) Carbopol 934 ve HPMC K100M içeren (CF8 formülasyonu)	10 mg	Franz difüzyon hücrelerinde simüle edilmiş nazal sıvı pH 6,5 ortamında diyaliz çalışmasında her iki formülasyon ile birbirine yakın sonuçlar elde edilmiştir (PF4 için %71,1 ve CF8 için %75,8). Koyun nazal mukozası kullanılarak aynı şekilde SNF pH 6,5 ortamında ex vivo Franz geçirgenlik çalışmasında Pluronic F-127 ve HPMC K4M temelli <i>in situ</i> jeller ile daha yüksek sonuçlar alınmıştır (PF4 için %97,8 ve CF8 için %76,6).	-	47

sabitlenen mikro iğne ucunun içine veya üzerine yerleştirilir. Mikro iğne dizisi kullanım kolaylığı için yama desteğine eklenmiştir; bu destek ciltle teması iyileştirmek için bir cilt yapıştırıcısı içermektedir.^{36,39} Mikro iğnelerin üretim yöntemleri tasarımlarına veya yapı maddelerine bağlı olarak değişir. Biyoparçalanabilir olanlarda solvent döküm metodu gibi film yapımında kullanılan kolay bir yöntem uygulanabilmektedir. Metal veya silikon mikro iğnelerin üretiminde ise biriktirme, litografi ve oyma yöntemi gibi mikro elektromekanik sistem teknolojilerinden de faydalanılmaktadır.^{36,38}

Lurasidon HCl'nin, 20 mg'lık oral dozaj formuna eşdeğer hedeflenen dozunu deride oluşturulan mikrokannallar yoluyla taşımanın fizibilitesini belirlemek için yapılan bir çalışmada, Dr. Pen™ mikro iğneleme cihazı kullanılmıştır. Yapılan *in vitro* permeasyon testlerinde, Lurasidon HCl içeren PLGA nanopartikülleri yüklü mikro iğneler yoluyla transdermal yolla iletilmiştir. Nanopartiküllerin kullanılmasıyla saf ilaca göre mikro iğne bazlı taşıyıcı sistemler ile terapötik etkinliğin önemli ölçüde artırabileceği kanıtlanmıştır. Böylelikle 50 cm²'lik bir yamanın transdermal uygulaması, Lurasidon HCl'nin oral ya da parenteral uygulamasına bir alternatif oluşturabileceği bildirilmiştir.⁴⁰

LURASİDON HCL'NİN NAZAL YOLLA UYGULANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALAR

Lurasidon HCl'nin, konvansiyonel tablet formunda oral biyoyararlanımının düşük olması (%9-19) ve tablet formunun gastrointestinal sistemden emilebilmesi için besinlerle birlikte (minimum 350 kalori) alınması gerekliliği şizofreni hastaları için ilaç kullanımını sınırlamaktadır. Lurasidon HCl'nin, sinir sistemine ve beyine taşınmasını kolaylaştıracak, vücuttaki biyoyararlanımını iyileştirecek yenilikçi yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Nazal yolla ilaç uygulamasında burun boşluğunun merkezi sinir sistemini dışarıya doğrudan bağlayan tek anatomik bölge olması ile ilaçların kan-beyin bariyerini aşarak doğrudan beyine taşınabilmesi nörolojik bozuklukların tedavisinde umut verici hâle gelmektedir.^{2,8}

Burun boşluğu, parenteral uygulamaya göre daha güvenilir, girişimsel olmayan ve kolay erişile-

bilir bir uygulama yoludur. Son yıllarda nazal yolla birçok ilacın biyoyararlanımının oral yola göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Nazal mukozaya gastrointestinal sistemin çeşitli bölgeleri, bukkal ve vajinal boşluklar dâhil olmak üzere diğer mukozal yüzeylerden daha fazla geçirendir. Doğrudan sistemik dolaşıma geçen ve böylece hepatik metabolizmayı önleyen zengin bir damar sistemi ile çevrelenmiştir. Besin alımına gerek duymadan hızlı ve yüksek ilaç emilimi sağlar. Sistemik hızlı ilaç emilimiyle paralel olarak terapötik etki başlar. Nazal yolla ilaç uygulamasında, oral yol ile ilacın oluşturabileceği sistemik toksisite ve yan etkiler de azaltılır.^{9,41,42}

Günümüzde nazal yolla ilaç taşınmasında nanoteknoloji bazlı taşıyıcı sistemlere büyük önem verilmektedir. Nanoemülsiyonlar, nanopartiküller, lipozomlar, mikroküreler, dendrimerler, karbon bazlı nanoformülasyonlar nazal mukozada kalış süresini artırmaya yönelik yaklaşımlarla paralel olarak başarılı bir şekilde uygulanmıştır.⁴²

Lurasidon HCl içeren nazal uygulamaya yönelik nanoyapılı lipid taşıyıcılar, miseller, mukoadhezif mikroküreler, mikro ve nanoemülsiyonlar, nanoyapılı lipid taşıyıcılar, konvansiyonel ve niozom temelli *in situ* jeller gibi yenilikçi formülasyon stratejileri ile hem çözünürlüğü hem de biyoyararlanımı iyileştirmek amaçlanmıştır.^{1,8,9,41,43-47} Araştırmaların olumlu bulguları, şizofreni tedavisinde oral yolun sınırlamalarının aşılmasına yardımcı olabileceğine işaret etmektedir. Ancak etkin maddenin hedef bölgelerdeki dağılımını ölçmek ve çalışmaları güçlü bir şekilde desteklemek için daha fazla farmakokinetik çalışmaya ihtiyaç vardır.⁴⁴ Lurasidon HCl'nin nazal yolla uygulanmasına yönelik çalışmalar Tablo 3'te özetlenmiştir.

SONUÇ

Şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan Lurasidon HCl ilacının, hastalar açısından kullanımı kolay, yüksek etkinlikte, daha az yan etki profilinde, doz ve dozlama sıklığını azaltabilen bir uygulama yolu ve taşıyıcı sistem ile sunulması açısından çalışmalar sürmektedir. Çözünürlük ve biyoyararlanım sorunu olan Lurasidon HCl etkin maddesinin oral, parenteral, transdermal ve nazal uygulanmasına yö-

nelik geliştirilen formülasyonlarla *in vitro* ve *in vivo* düzeyde elde edilen sonuçlar nanoteknolojik temelli yaklaşımların başarısını ortaya koymaktadır. Sonuç olarak bu yenilikçi formülasyonlarda partikül boyutu küçültme, kristal yapı özelliğini değiştirme, yüzey etkin madde ve lipid temelli yardımcı madde kullanımı, dozaj formuna göre üretim yöntemlerini adapte etme bakış açısıyla Lurasidon HCl'nin, çözünürlük ve biyoyararlanımını artırarak; farklı uygulama yollarıyla uygulanabilen etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru-
dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,
gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi
bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma

ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya
manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin
çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite
üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi
bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları
yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Melek Çağla Kazaz, Yıldız Özsoy; **Tasarım:**
Melek Çağla Kazaz; **Denetleme/Danışmanlık:** Yıldız Özsoy; **Veri**
Toplama ve/veya İşleme: Melek Çağla Kazaz; **Analiz ve/veya**
Yorum: Melek Çağla Kazaz; **Kaynak Taraması:** Melek Çağla
Kazaz; **Makalenin Yazımı:** Melek Çağla Kazaz; **Eleştirel İnce-**
leme: Yıldız Özsoy; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Melek Çağla
Kazaz; **Malzemeler:** Melek Çağla Kazaz.

KAYNAKLAR

1. Jazuli I, Annu, Nabi B, Moolakkadath T, Alam T, Baboota S, et al. Optimization of nanostructured lipid carriers of lurasidone hydrochloride using box-behnken design for brain targeting: in vitro and in vivo studies. *J Pharm Sci*. 2019;108(9):3082-90. PMID: 31077685.
2. Meirinho S, Rodrigues M, Santos AO, Falcão A, Alves G. Self-emulsifying drug delivery systems: an alternative approach to improve brain bioavailability of poorly water-soluble drugs through intranasal administration. *Pharmaceutics*. 2022;14(7):1487. PMID: 35890385; PMCID: PMC9319231.
3. Lu S, Yu P, He J, Zhang S, Xia Y, Zhang W, et al. Enhanced dissolution and oral bioavailability of lurasidone hydrochloride nanosuspensions prepared by antisolvent precipitation-ultrasonication method. *RSC Adv*. 2016;6(54):49052-9. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ra/c6ra08392g>
4. Bhakay A, Rahman M, Dave RN, Bilgili E. Bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs via nanocomposites: formulation-processing aspects and challenges. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):86. PMID: 29986543; PMCID: PMC6160929.
5. Milz R, Benson C, Knight K, Antunes J, Najarian D, Lopez Rengel PM, et al. The effect of longer dosing intervals for long-acting injectable antipsychotics on outcomes in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:531-45. PMID: 36915909; PMCID: PMC10008005.
6. Hemalatha B, Ramu A, Vidyadhara S. Formulation and evaluation of lurasidone hydrochloride fast dissolving tablets. *Journal of Survey in Fisheries Sciences*. 2023;10(1):1166-76. DOI:10.53555/sfs.v10i1.2060
7. Patel MH, Mundada VP, Sawant KK. Fabrication of solid lipid nanoparticles of lurasidone HCl for oral delivery: optimization, in vitro characterization, cell line studies and in vivo efficacy in schizophrenia. *Drug Dev Ind Pharm*. 2019;45(8):1242-57. PMID: 30880488.
8. Pokharkar V, Suryawanshi S, Dhapte-Pawar V. Exploring micellar-based polymeric systems for effective nose-to-brain drug delivery as potential neurotherapeutics. *Drug Deliv Transl Res*. 2020;10(4):1019-31. PMID: 31858442.
9. Shikalgar R, Deshmukh V, Rathod S, Bangale GS, Pore YV, Pawar DP. Fabrication of PF-127 based niosomal in situ gel for intranasal delivery of lurasidone hydrochloride and optimization by using 32 factorial design. *BioNanoSci*. 2024;14(2):1318-39. DOI:10.1007/s12668-023-01290-z
10. RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı [İnternet]. GEMAŞ Genel Mühendislik Mekanik Sanayi ve Ticaret A.Ş. ©2025 [Erişim tarihi: 17 Ocak 2025]. Erişim linki: <http://www.rxmpws.com>
11. Kumar RS, Ratan SS, Nethravathi P. Development and characterization of oral disintegrating tablet containing nanosuspension of lurasidone hydrochloride antipsychotic drug. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017;11(2):102-11. <https://www.asiapharmaceutics.info/index.php/ajp/article/view/1153/635>
12. Shah S, Parmar B, Soniwala M, Chavda J. Design, optimization, and evaluation of lurasidone hydrochloride nanocrystals. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(5):1150-8. PMID: 26586537.
13. Qian S, Heng W, Wei Y, Zhang J, Gao Y. Coamorphous lurasidone hydrochloride-saccharin with charge-assisted hydrogen bonding interaction shows improved physical stability and enhanced dissolution with pH-independent solubility behavior. *Cryst. Growth Des*. 2015;15(6):2920-8. DOI:10.1021/acs.cgd.5b00349
14. Mittal A, Yadav M, Choudhary D, Shrivastava B. Enhancement Of solubility of lurasidone HCl using solid dispersion technique. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*. 2014;5(5):632-7. DOI:10.7897/2277-4343.055129
15. Rajalakshmi G, Sundhararajan R, Sankar A. Solubility enhancement of lurasidone hydrochloride by solid dispersion technique. *International Journal of Scientific Development and Research*. 2023;8(8):669-81. <https://ijsdr.org/papers/IJSDR2308098.pdf>
16. Wang J, Huang B, Dai J, Chen G, Ren L. Inclusion complex of Lurasidone hydrochloride with sulfobutylether-β-cyclodextrin has enhanced oral bioavailability and no food effect. *Am J Transl Res*. 2022;14(3):1495-506. PMID: 35422944; PMCID: PMC8991155.

17. Jangipuria, F., and V. Londhe. Solubility enhancement of lurasidone hydrochloride by preparing SMEDDS. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015;7(11):283-8. <https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijpps/article/view/6501>
18. Dondapati D, Srimathkandala MH, Sanka K, Bakshi V. Improved solubility and dissolution release profile of lurasidone by solid self-nanoemulsifying drug delivery system. *Analytical Chemistry Letters*. 2016;6(2):86-97. DOI:10.1080/22297928.2016.1164075
19. Miao Y, Sun J, Chen G, Lili R, Ouyang P. Enhanced oral bioavailability of lurasidone by self-nanoemulsifying drug delivery system in fasted state. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(8):1234-40. PMID: 26582334.
20. Basalious EB, Abdallah Ahmed M. Phospholipid based self-nanoemulsifying self-nanosuspension (p-SNESNS) as a dual solubilization approach for development of formulation with diminished food effect: Fast/fed in vivo pharmacokinetics study in human. *Eur J Pharm Sci*. 2017;109:244-52. PMID: 28823855.
21. Chintapalli Kesari. Formulation and In vitro evaluation of lurasidone pulsatile drug delivery. *World J Pharm Sci* 2024;12(02):72-83.
22. Rajput A, Pingale P, Telange D, Musale S, Chalikwar S. A current era in pulsatile drug delivery system: drug journey based on chronobiology. *Heliyon*. 2024;10(10):e29064. PMID: 38813204; PMCID: PMC11133509.
23. Ding Y, Zhao T, Fang J, Song J, Dong H, Liu J, et al. Recent developments in the use of nanocrystals to improve bioavailability of APIs. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2024;16(2):e1958. PMID: 38629192.
24. Krstić M, Medarević D, Đuriš J, Ibrić S. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs. Grumezescu AM, editor. *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting*. 1st ed. United Kingdom&United States: Elsevier Inc.; 2018. p.473-508.
25. Rani ER, Radha GV. Insights into novel excipients of self-emulsifying drug delivery systems and their significance: an updated review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2021;38(2):27-74. PMID: 33639067.
26. Özyılmaz ED, Sayiner Ö, Çomoğlu T. Mikro ve nanoemülsiyonların farmasötik yönden değerlendirilmesi. *J Lit Pharm Sci*. 2020;9(1):65-76.
27. Souto EB, Cano A, Martins-Gomes C, Coutinho TE, Zielinska A, Silva AM. Microemulsions and nanoemulsions in skin drug delivery. *Bioengineering (Basel)*. 2022;9(4):158. PMID: 35447718; PMCID: PMC9028917.
28. Bhatt S, Sharma J, Singh M, Saini V. Solid lipid nanoparticles: a promising technology for delivery of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Scientia*. 2018;56(3):27-49. DOI: 10.23893/1307-2080.APS.05616
29. Shirodkar RK, Kumar L, Mutalik, S, Lewis S. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: emerging lipid based drug delivery systems. *Pharm Chem J*. 2019;53(5):440-53. <https://researcher.manipal.edu/en/publications/solid-lipid-nanoparticles-and-nanostructured-lipid-carriers-emerg>
30. Basha S, Dhandayuthabani R, Muzammil MS, Kumari VS. Materials today: proceedings. 2021;36(8):313-24. DOI:10.1016/j.matpr.2020.04.109
31. Park EJ, Amatya S, Kim MS, Park JH, Seol E, Lee H, et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res*. 2013;36(6):651-9. PMID: 23543652.
32. ClinicalTrials.gov. Lurasidone Injectable Suspension DSP-1349M Clinical Study Protocol D1052024. 2018. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/95/NCT03627195/Prot_000.pdf
33. Macwan N, Patel HS, Sharma RK, Jain N, Tandel H. Optimization of Lurasidone HCl-loaded PLGA nanoparticles for intramuscular delivery: enhanced bioavailability, reduced dosing frequency, pharmacokinetics, and therapeutic outcomes. *Assay Drug Dev Technol*. 2024;22(2):53-62. PMID: 38150562.
34. Huang W, Zhang C. Tuning the size of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles fabricated by nanoprecipitation. *Biotechnol J*. 2018;13(1):10.1002/biot.201700203. PMID: 28941234; PMCID: PMC5924600.
35. Kochhar JS, Tan JJY, Kwang YC, Kang L. Chapter 1 introduction&literature review. Springer Cham, editor. *Microneedles for Transdermal Drug Delivery*. 1st ed. Switzerland; Springer Nature; 2019. p.1-30.
36. Jung JH, Jin SG. Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication. *J Pharm Investig*. 2021;51(5):503-17. PMID: 33686358; PMCID: PMC7931162.
37. Abruzzo A, Cerchiara T, Luppi B, Bigucci F. Transdermal delivery of antipsychotics: rationale and current status. *CNS Drugs*. 2019;33(9):849-65. PMID: 31493244.
38. Migdadi EM, Donnelly RF. Chapter 10 microneedles for transdermal drug delivery. In: Chenjie Xu, Xiaomeng Wang, Manojit Pramanik, eds. *Imaging Technologies and Transdermal Delivery in Skin Disorders*. 1st ed. Verlag GmbH: Wiley-VCH; 2020. p.223-70.
39. Sánchez-Trasviña C, Coronel-Meneses D, Escobar-Fernández AM, Mayolo-DeLoisa K. Transdermal microneedle patches as a promising drug delivery system for anti-obesogenic molecules. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024;12:1380537. PMID: 38919379; PMCID: PMC11196754.
40. Radmard A, Banga AK. Microneedle-assisted transdermal delivery of lurasidone nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2024;16(3):308. PMID: 38543202; PMCID: PMC10974263.
41. Khan SH, Gangane P, Kar Mahapatra D, Mahajan NM. Natural and synthetic polymers assisted development of lurasidone hydrochloride intranasal mucoadhesive microspheres. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2019;54(1):213-22. <https://archives.ijper.org/article/1125>
42. Bahadur S, Pardhi DM, Rautio J, Rosenholm JM, Pathak K. Intranasal nanoemulsions for direct nose-to-brain delivery of actives for CNS disorders. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1230. PMID: 33352959; PMCID: PMC7767046.
43. Patel RB, Vekaria KB, Patel MR. TLC-densitometric method for quantitation of lurasidone hydrochloride in nanoemulsion, microemulsion, for equilibrium solubility and ex vivo diffusion studies. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;40(1):32-41. DOI:10.56808/3027-7922.1937
44. Patel MR, Patel RB, Thakore SD, Solanki AB. Brain targeted delivery of lurasidone HCl via nasal administration of mucoadhesive nanoemulsion formulation for the potential management of schizophrenia. *Pharm Dev Technol*. 2020;25(8):1018-30. PMID: 32432956.
45. Saritha D, Arsheena U, Koneru A, Bose PSC. Development of microemulsion based intranasal drug delivery system for an anti-psychotic drug. *Indo Am. J. P. Sci*. 2023;10(10): 287-98. <https://zenodo.org/records/10063796>
46. Kadam T, Agrawal S, Shetty S. Novel nanostructured lipid carriers with lurasidone hydrochloride for intranasal administration for improved bioavailability. *Therapeutic Delivery*. 2025;16(12):1-11. doi:10.1080/20415990.2025.2477440
47. Bante V, Mahajan N, Thakre K, Sonwane S. Formulation and development of nasal in situ gel containing CNS acting drug. *International Journal of Research Publication and Reviews*. 2023;4(7):801-12. <https://ijrpr.com/uploads/V4/ISSUE7/IJRPR15313.pdf>