
SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS

Nanotechnology-based formulations for pediatric use

PhD Student: **Ioana-Andreea CORNILĂ**

PhD Supervisor: **Conf. Dr. Alina-Silvia PORFIRE**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

THESIS SUMMARY

INTRODUCTION.....	1
GENERAL ASPECTS.....	3
1. Orodispersible dosage forms for pediatric use	5
1.1. Current landscape and legal aspects.....	5
1.2. Factors that influence medication acceptability in pediatric patients	5
1.3. Orodispersible dosage forms	7
2. The use of nanostructures in oral drug delivery	13
2.1. Benefits of nanostructure-based oral formulations.....	13
2.2. The use of nanostructures in orodispersible formulations	15
3. Zein – pharmaceutical applications.....	21
3.1. General aspects	21
3.2. Applications of zein in pharmaceutical formulations	21
3.3. Zein-based nanostructures	22
PERSONAL CONTRIBUTION	29
1. Aims and objectives.....	31
2. General methodology.....	33
2.1. Preparation of zein-based nanostructures	33
2.2. Characterisation of nanosuspensions	33
2.3. Freeze-drying.....	34
2.4. Characterisation of freeze-dried nanostructures.....	34
2.5. Scanning electron microscopy.....	34
I. Development of oral lyophilizates for pediatric use, based on zein nanostructures loaded with loratadine	37
3. Study 1. Development and optimisation of loratadine-loaded zein-based nanostructures	39
3.1. Objectives.....	39
3.2. Materials.....	39
3.3. Methods	39
3.4. Results	44
3.5. Discussions.....	49
3.6. Conclusions	52
4. Study 2. The development of oral lyophilizates containing zein-based nanostructures	53
4.1. Objectives.....	53
4.2. Materials.....	53
4.3. Methods	53
4.4. Results.....	56

4.5. Discussion	62
4.6. Conclusions.....	65
II. Development of orodispersible tablets based on zein nanostructures loaded with loratadine	67
5. Study 3. Optimisation of freeze-dried nanostructured powders	69
5.1. Objectives	69
5.4. Results	72
5.5. Discussions	79
5.6. Conclusions.....	81
6. Study 4. Development of a near-infrared spectroscopy method for determination of API content in nanostructure-based powders.....	83
6.1. Objectives	83
6.2. Materials	83
6.3. Methods.....	83
6.4. Results	85
6.5. Discussions	90
6.6. Conclusions.....	92
7. Study 5. Development of orodispersible tablets with freeze-dried nanostructure powders through dynamic compaction analysis.....	93
7.1. Objectives	93
7.2. Materials	93
7.3. Methods.....	93
7.4. Results	97
7.5. Discussions	108
7.6. Conclusions.....	113
8. General conclusions.....	115
9. The originality and innovations of the thesis.....	117
REFERENCES	119
ANNEXES	133

Keywords: orodispersible dosage forms, pediatric medicines, zein nanostructures, oral drug delivery

LIST OF PUBLICATIONS

In extenso published articles of the PhD experimental research

1. **Cornilă A**, Iurian S, Tomuță I, Porfire A. Orally Dispersible Dosage Forms for Paediatric Use: Current Knowledge and Development of Nanostructure-Based Formulations. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1621. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081621>. ISI, IF 5.5, Q1 (*study included in General Aspects, chapters 1, 2*)
2. **Cornilă A**, Iurian S, Tefas LR, Muntean DM, Barbu Tudoran L, Tomuță I, et al. Turning zein-based nanostructures into oral lyophilizates to address paediatric needs. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2025;108:106939. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2025.106939> ISI, IF 4.9, Q1 (*study included in Personal Contribution, chapters 3, 4*)
3. **Cornilă A**, Iurian S, Tefas LR, Muntean DM, Casian T, Barbu Tudoran L, et al. Formulation development of freeze-dried zein-based nanostructures with loratadine intended for paediatric use. *Farmacia*. 2025;73(3):793–806. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2025.3.25> ISI, IF 1.3, Q4 (*study included in Personal Contribution, chapters 5, 6*)

INTRODUCTION

As the field of pediatrics expands and evolves, learning to address the necessities of patients within the very heterogeneous group of "children", drug delivery strategies need to keep the same pace. Orodispersible dosage forms (ODx) gained popularity in the past few years, with studies attesting for their increased safety and acceptability of administration even in very young patients. The use of nanostructures can enhance different properties of a drug, such as its stability in the gastric environment or bioavailability. Through the inclusion of natural polymer-based nanostructures in ODx, innovative formulations for pediatric drug delivery, with improved safety, efficacy and acceptability, can be prepared. Therefore, the aim of this thesis was the development of ODx containing zein-based nanostructures loaded with loratadine, namely oral lyophilisates (OLs) and orodispersible tablets (ODTs). To achieve this, in the first part of the personal contribution the nanosuspension formulation was optimised using the experimental design methodology (DoE), after which the same methodology was used for the optimisation of an OL formulation, as well as the creation of a design space that allows the preparation of OLs with flexible drug doses. In the second part, the nanosuspension was optimised for freeze-drying, after which the freeze-dried powders blended with co-processed excipients (CPEs) were turned into ODTs, using dynamic compaction analysis to choose the most favourable formulation. For the monitoring of the drug content and homogeneity of the powder blends, a near-infrared spectroscopic

method was developed. Both dosage forms ended up with an adequate quality profile, proving the applicability of nanostructures in pediatric-friendly solid formulations.

The results of this research were published in the form of two *in extenso* articles, as well as disseminated at local and national conferences.

GENERAL ASPECTS

Children suffer from a lack of medicines tailored to their needs, leading to safety and efficacy issues that arise from the use of already existing dosage forms, such as misdosing and stability issues [1–3]. To address this, different regulatory agencies around the world put in place regulations that incentivise drug manufacturers to take children into consideration when formulating new medications, as well as include them in clinical studies [4–7].

Another factor that must be taken into consideration in the formulation of child-friendly drugs is their acceptability. The acceptability of oral medications is mainly dictated by palatability, which reunites several properties, including taste, size, texture and swallowability [8–10].

ODx are dosage forms with considerable interest in the field of pediatric pharmacotherapy, that combine the stability and ease of manipulation of solid oral dosage forms with the ability to quickly disintegrate within the oral cavity, which makes them ideal for the administration of drugs with minimal choking risk. The most common ODx are orodispersible granules (ODGs), tablets (ODTs), minitables (ODMTs) and films (ODFs), as well as oral lyophilisates (OLs) [11]. Previous studies have demonstrated the high acceptability of these dosage forms in pediatric patients beginning from newborns, some being also preferred by caregivers due to the much easier administration compared to syrups or suspensions [12–14].

Nanostructures are a frequent research topic in the field of drug delivery, with most applications regarding targeted delivery, especially for oncologic drugs or imaging purposes [15]. However, nanoencapsulation can be beneficial for active pharmaceutical ingredients (APIs) used in oral pharmacotherapy, lending them new or improved properties, such as increased bioavailability [16,17], controlled release [18,19] or taste-masking [20]. These effects were also observed in various studies that investigated the inclusion of nanostructured APIs in different ODx.

Zein is a protein extracted from corn kernels, that has multiple applications in various areas due to its swelling and film-forming capabilities [21]. In the pharmaceutical field, zein was previously tested for the formation of API-loaded films [22], as well as tablet coatings, which imprint a delayed release profile to the dosage form. However, the previously mentioned properties, as well as its low solubility in water and high solubility in ethanol, enable zein to be a good candidate for the easy preparation of drug-loaded nanostructures through antisolvent precipitation [21].

Zein-based nanostructures proved to have positive effects on the oral delivery of various bioactive compounds that they encapsulate. Most commonly, natural products were included in zein nanoparticles, with effects ranging from improved bioavailability [23] and stability to sustained release [24], but the most remarkable feature of zein nanoparticles stands in the enabling of the oral administration of insulin and other antidiabetic medications [25,26].

PERSONAL CONTRIBUTION

The Personal contribution section of this thesis was divided into two chapters, following the development processes of two different orodispersible dosage forms with zein-based nanostructures. **Chapter I**, that includes studies **1 and 2**, details the process of developing an OL formulation containing zein-based nanostructures with loratadine. This chapter describes the optimisation of the nanostructure and OL formulations, leading up to the plotting of a design space that allows the preparation of OLs with variable drug content based on the nanostructure content of the liquid dispersion that ought to be freeze-dried. **Chapter II** includes studies **3, 4 and 5** and focuses on the development of ODTs containing nanostructures in the form of freeze-dried powders. After the optimal nanostructure formulation, that maintains its properties throughout a freeze-drying process, is determined, a spectroscopic method is defined for the non-destructive assessment of the API content in the nanostructured powder and its blends with CPEs. Finally, dynamic compaction analysis is used to pick a nanostructure/CPE powder blend that leads to an ODT that meets the requirements of a pre-established QTPP.

Study 1. Development and optimisation of loratadine-loaded zein-based nanostructures

Aim/Objectives: The general aim of the study was the development of a zein-based nanostructure formulation containing loratadine. To achieve this, the formulation factors were correlated with the properties of the nanosuspension using the DoE methodology and an optimal formulation was determined based on these correlations.

Materials and methods: The DoE was developed and analysed using the software Modde 13.0 (Sartorius Stedim Data Analytics, Göttingen, Germany). The factors analysed in the DoE were the zein concentration, zein/loratadine ratio and alcohol concentration of the initial zein solution, as well as the centrifugation speed used in the purification of the nanosuspension. The nanosuspensions were prepared through the antisolvent precipitation of a hydroethanolic solution with zein and loratadine into an aqueous solution containing sodium alginate and sodium caseinate under continuous stirring, followed by alcohol evaporation and purification through centrifugation. The particle size, polydispersity index (PDI) and zeta potential (ZP) were measured with a Zetasizer

Nano ZS90 (Malvern Panalytical, United Kingdom). The API concentration of the nanosuspension (mg/ml) was determined through a validated HPLC method performed with an 1100 system with an UV detector (Agilent, USA), after which the encapsulation efficiency (EE) was calculated based on the encapsulated vs. used API concentration. For the optimal formulation, these analyses were performed on both the fresh and freeze-dried and redispersed nanosuspension. The *in vitro* release test was performed in sink conditions, at pH 1.2 for two hours and pH 6.8 for 4 hours to simulate the gastrointestinal environment. The *in vivo* pharmacokinetic analysis was performed for the optimal nanosuspension in comparison with a free loratadine suspension with an identical API content, on two groups of Wistar rats. The animals were administered a loratadine dose of 26 mg/kg and blood was collected at specific time intervals for 24 hours. The blood samples were processed and analysed with Nexera 40 series HPLC system coupled with a LCMS-9030 quadrupole time-of-flight mass spectrometer (Shimadzu, Kyoto, Japan). The maximum concentration and the time it was reached, the mean residence time, the area under curve, the distribution volume, the clearance, the elimination constant and half-life of the drug from the two suspensions were calculated based on the plasmatic data with the Phoenix WinNonlin 8.5.2 software (PharSight Company, California, USA). The fresh and freeze-dried and redispersed optimal nanosuspensions were analysed through SEM with a 30kV SU8320 FEG-STEM system (Hitachi, Japan), the images being compared with those of a free loratadine suspension.

Results: In the analysis of the responses in the DoE, the factors with the heaviest influences on the quality of the nanosuspension turned out to be the zein concentration and zein:loratadine ratio, both of which had non-linear influences on different factors. The optimal formulation was obtained using the following: zein concentration – 48 mg/ml, zein:loratadine ratio – 2.9:1, alcohol concentration – 77.33%, centrifugation speed – 20000 rpm. The optimal nanosuspension displayed a particle size of 291.7 ± 22.47 nm, with a PDI of 0.414 ± 0.09 , a ZP of -23.1 ± 0.354 mV, an API concentration of 8.21 ± 0.66 mg/ml and an EE of $95.24 \pm 0.068\%$. The *in vitro* test revealed that the optimal nanosuspension formulation released 87.2% of its API content most of which in the acidic media. In the *in vivo* test, the nanosuspension displayed a lower area under the curve, half-life, maximum concentration and time of maximum concentration compared to the free API suspension, but an increased residence time, distribution volume and clearance. The SEM analysis revealed that the nanostructures were formed in the precipitation process and maintained their properties through freeze-drying, having completely different characteristics from the free API suspension.

Conclusions: The DoE analysis indicated that the formulation factor with the strongest influences on the properties of the nanostructures is the concentration of zein in the initial solution. The optimisation led to a nanostructure formulation with small, homogeneous particles, in which the API was encapsulated with an efficiency of over 95% which granted a sufficiently high API content.

Study 2. The development of oral lyophilisates containing zein-based nanostructures

Aim/Objectives: The aim of the study was to turn the zein-based nanostructures with loratadine optimised in **Study 1** into a solid pharmaceutical dosage forms acceptable for pediatric patients, i.e. OL. The formulation factors of the OL were correlated with its final properties through the use of the DoE methodology and an optimal formulation was determined, as well as a design space that allows for dose customisation.

Materials and methods: A DoE was used for the analysis of the formulation factor influences on the OL properties, being developed and analysed with the Modde 13.0 software (Sartorius Stedim Data Analytics, Göttingen, Germany). The same was used for the design space. The factors analysed in the OL DoE were the matrix forming agent (MFA) concentration, the type of cryoprotectant and the nanosuspension content. The OLs were prepared through the mixing of the optimal nanosuspension from **Study 1** with a sodium alginate solution as the MFA and mannitol or maltodextrin as cryoprotectant. The freeze-drying protocol involved freezing at -55°C for 18 hours, primary drying at -25°C and 200 mTorr for 24 hours, secondary drying at +20°C and 400 mTorr for 6 hours minimum and was carried out in the Advantage Plus benchtop freeze-dryer (SP Scientific, USA). The hardness of the OLs was determined through an indentation test performed with the CT3 texture analyser (Brookfield, USA) equipped with a 4500 g load cell. The indentation test resulted in a load/distance profile, the hardness being calculated from the maximum load value. The disintegration time was determined through the method described in the European Pharmacopoeia, in 200 ml of water at room temperature [27]. The optical contact angle was determined with an OCA 25 device coupled with the dpiMAX software (DataPhysics Instruments GmbH, Germany). Finally, the OLs were weighed with a precision balance with three decimal points (Kern & Sohn, Germany). The API content was determined through an HPLC analysis after disintegration of the OLs. The specific surface area of the OLs was evaluated using the Brunauer-Emmett-Teller method with a Nova 600 analyser (Anton Paar, Graz, Austria). A SEM analysis was performed with the 30kV SU8320 FEG-STEM system (Hitachi, Japan) to identify the nanostructures throughout the OL structure. Along with the optimal formulation, an equivalent formulation with free API and a placebo formulation were analysed to monitor the effect of nanostructure inclusion. The optimal OL, as well as the individual excipients and API, underwent analysis through differential scanning calorimetry (DSC) to monitor whether any modifications occur in the formulation components through freeze-drying.

Results: According to the factor coefficient plots, the MFA concentration and the type of cryoprotectant had the biggest influences on the properties of the OLs. The disintegration time of the OLs increased along with the MFA concentration, but the hardness was lower at very high concentrations. In terms of the cryoprotectant types, mannitol led to OLs with a slightly lower hardness, but with a much shorter

disintegration time compared to the samples with maltodextrin as cryoprotectant. The optical contact angle was also influenced by the nanosuspension content, which increased the wettability of the OLs. The weight increased along with the MFA and nanosuspension content, this response being added to be able to maximise the API content of the optimal formulation, which contained 1.825% MFA, mannitol as cryoprotectant and 69.5% nanosuspension. The optimal formulation displayed a lower hardness and disintegration time, although an increased contact angle compared to the formulation with free API and the placebo formulation. The SEM analysis made visible the nanostructures embedded within the OL structure, while the DSC analysis showed the amorphisation of the API. The design space revealed that formulations that have satisfactory hardness and disintegration time values can be prepared with nanosuspension ratios between 10 and 80%, which grants a flexible loratadine dose, between 0,45-3,65 mg /OL.

Conclusions: This study revealed that despite the slight weakening effect of the nanostructures, OLs with a satisfactory quality profile can be made with nanoencapsulated APIs. Moreover, this quality profile can be maintained over a large variety of formulations with API contents ranging between 0.45 and 3.65 mg/OL.

Study 3. Optimisation of freeze-dried nanostructured powders

Aim/Objectives: The aim of this study was represented by the development and optimisation of a nanostructured powder intended to be used as intermediate product for ODT formulations, through freeze-drying of a zein-based nanosuspension with loratadine.

Materials and methods: The DoE methodology was used, the design being developed with the aid of the Modde 13.0 software (Sartorius Stedim Data Analytics, Göttingen, Germany), which was also used for the formulation optimisation. The factors investigated in the DoE were the zein concentration, zein/loratadine ratio and alcohol concentration of the initial solution, as well as the centrifugation speed used in the purification of the nanosuspension. With regard to the responses, they include the properties of the freeze-dried and redispersed nanoparticles (particle size, PDI, ZP, and API concentration), as well as numerical parameters that quantify the percentual change in these properties through freeze drying. The nanosuspensions were prepared through the antisolvent precipitation of the hydroethanolic solution of zein and loratadine in the aqueous solution with sodium alginate and caseinate under continuous stirring. After purification, the nanosuspension underwent freeze-drying in the Advantage Plus benchtop freeze-dryer (SP Scientific, USA), following the protocol: freezing at -55°C for 18 hours, primary drying at -25°C and 200 mTorr for 24 hours, secondary drying at +20°C and 400 mTorr for 6 hours minimum. The particle size, PDI and ZP were determined with Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Panalytical, United Kingdom) and the API content was determined through a validated HPLC method carried out on the 1100 system (Agilent, USA). The changes in size and ZP, as well as the ESR, were calculated

based on the values of the respective parameters pre- and post-freeze-drying. The optimal freeze-dried powder underwent an optical contact angle test in comparison with a physical mixture of its components, being performed with an OCA 25 device coupled with the dpiMAX software (DataPhysics Instruments GmbH, Germany). To verify whether the nanostructures maintained their characteristics throughout the freeze-drying process, the fresh and freeze-dried nanostructures were analysed through SEM with a 30kV SU8320 FEG-STEM system (Hitachi, Japan).

Results: After freeze-drying, the particle size of 13 out of the 19 formulations in the DoE increased compared to those of the fresh nanosuspensions, while the absolute values of the ZP and the amount of encapsulated API decreased for all formulations. The factor coefficient plots revealed that the increases in particle size can be attributed to higher concentrations of zein and loratadine in the initial solution, as well as lower alcohol concentrations. However, the main actor in the modification of nanostructure properties after the freeze-drying process is the use of cryoprotectants, which leads to slightly lower absolute values for the ZP and therefore particle aggregation inflicted by the weaker interparticular repulsion. The zein concentration displayed a non-linear influence on the API content of the freeze-dried nanostructures and ESR (the percentage of API retained in nanoparticles after freeze drying), with higher concentration leading to lower API content due to polymer agglomeration. The optimal formulation was obtained in the following conditions: zein concentration – 49.33 mg/ml, zein:loratadine ratio – 3:1, alcohol concentration – 79.99%, centrifugation speed – 20000 rpm. The optimal formulation exhibited a particle size of 313.3 ± 21.3 nm, PdI of 0.481 ± 0.04 , a ZP of -16.4 ± 1.27 mV and an API content of 8.17 ± 1.1 mg. Compared to the fresh nanostructures, the freeze-dried and redispersed formulation recorded a size change of $8.20 \pm 16.01\%$, a ZP change of $29.03 \pm 5.48\%$ and an ESR of $91.99 \pm 2.38\%$. The optical contact angle analysis revealed that the freeze-dried powder has a much higher wettability compared to the physical mixture of its components, in which the unprocessed zein and loratadine remain hydrophobic. The SEM images indicate that the structure of the nanostructures was not affected by the freeze-drying process.

Conclusions: This study demonstrated that zein-based nanostructures can be optimised to obtain a freeze-dried product that maintains the original properties of the nanostructures and can be used in the development of solid oral dosage forms.

Study 4. Development of a near-infrared spectroscopy method for determination of API content in nanostructure-based powders

Aim/Objectives: The aim of this study was the development of a non-destructive method based on NIR spectroscopy for the identification and quantification of loratadine within freeze-dried powders containing zein-based nanostructures in which the loratadine is encapsulated.

Materials and methods: The powders used in this study are prepared based on the optimal powder formulation obtained in **Study 3**, being prepared from a zein/loratadine

solution to obtain loratadine-loaded nanostructure powders (LOR-NS) or from a zein solution without loratadine to obtain blank nanostructure powders (B-NS). To obtain nanostructure powders, the freeze-dried cakes were crushed and sieved through a 600 μm mesh sieve. The NIR spectra recording was performed with a Bruker Optics MPA II system (Ettlingen, Germany). Reflectance spectra were acquired in the 11500-3950 cm^{-1} domain using a rotative configuration at a resolution of 8 cm^{-1} , which resulted in over 32 scans acquired per spectrum. The spectra were processed with the aid of the SIMCA software (Sartorius Stedim Data Analytics, Göttingen, Germany). For the qualitative analysis, spectra were recorded on the LOR-NS powder, the individual API and excipients and a physical mixture of all the components. For the quantitative analysis, the method was calibrated with a set of powder blends containing LOR-NS and Parateck ODT in different ratios to achieve 5 set API concentrations between 1 and 7%, as well as a set of powder blends with the same ratios of B-NS and Parateck ODT. The spectra recorded on the two sets underwent centering and scaling, after which prediction models based on different filters applied to the spectra were developed with the aid of the SIMCA software. After calibration, the method was tested with two external prediction datasets, the first being composed of spectra recorded from powder blends with set API concentrations within the calibration range (2.42%, 4.24%, 4.62%) and the second being recorded on a sole powder blend containing 3.47% loratadine at different moments throughout the blending process.

Results: In the qualitative analysis, the spectrum of loratadine displayed few specific peaks within the spectral domain, which mostly overlap with the peaks in the mannitol spectrum. Between the spectra of pure mannitol, the physical mixture of the components and the freeze-dried powder, it can be seen that mannitol shifted from the α and β polymorphs to a combination of the δ polymorph and hemihydrate form through freeze-drying. In the quantitative analysis, the model with the best performance was the one with first order derivative filtering, that led to predicted API concentration values within $\pm 10\%$ of the concentration determined through HPLC analysis. In the powder blend homogeneity assessment, the NIR method revealed that proper homogeneity in small batches of powder is reached after 30 seconds of mixing.

Conclusions: This study demonstrated that a NIR spectroscopic method can be used for the non-destructive determination of the API content of a blend containing freeze-dried nanostructure powder. This method has been proposed as a PAT tool for the determination of the powder blend homogeneity prior to compression.

Study 5. Development of orodispersible tablets with freeze-dried nanostructure powders through dynamic compaction analysis

Aim/Objectives: The aim of this study was the development of an ODT formulation containing freeze-dried zein-based nanostructures with loratadine and a CPE for ODTs. The optimal formulation obtained in **Study 3**, freeze-dried with two different cryoprotectants, was used. To select the most processable powder for tableting, the

nanostructured- powders and the CPEs, as well as their blends, were analysed through dynamic compaction analysis and a formulation that meets the QTPP for ODT with loratadine for pediatric use was finally chosen.

Materials and methods: The nanostructure powders used in this study are the optimal formulation powders developed in **Study 3**, freeze-dried using mannitol (NS-Man) or maltodextrin (NS-Mdex) as cryoprotectants. To obtain nanostructure powders, the freeze-dried cakes were crushed and sieved through a 600 μm mesh sieve. To check the quality of the powders, they were redispersed and the particle size, PDI and ZP were evaluated with the Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Panalytical, United Kingdom), while the API content was determined through a validated HPLC method carried out on the 1100 system (Agilent, USA). Powder blends for tableting were prepared through mixing the freeze-dried nanostructures (NS-Man/NS-Mdex) and a CPE (Ludiflash/Parateck ODT/Prosolv ODT), the ratio between the two powders being 1:2 or 2:1. All the individual powders underwent particle size measurement with the Analysette 22 MicroTec laser particle sizer (Fritsch, Idar-Oberstein, Germany) equipped with a dry unit. The dynamic compaction analysis was performed with the GTP-D compaction simulator (Gamlen Ltd., London, United Kingdom) equipped with a 6 mm flat punch and die set. The individual powders and their blends underwent compression at 200, 300 and 400 kg loads, after which the compacts were measured and weighed, and their hardness was measured with the PTB 111E hardness testing instrument (PharmaTest, Hainburg, Germany). From the measurements and the data obtained from the compaction simulator, several parameters were determined for each powder: work compression, elastic recovery, compaction pressure and tensile strength, detachment stress and ejection stress. The powder processability was plotted as compressibility, compactibility and tableability [28]. After evaluation of the powder blends, the samples with the lowest ejection pressure were lubricated with 0.5% magnesium stearate (MgSt) or sodium stearyl fumarate (SSF) and the resulting tablets were tested for tensile strength, disintegration time, and API content. The disintegration time was tested according to the method in the European Pharmacopoeia.

Results. The developed tablets based on freeze-dried nanostructure powders with loratadine had a weight of 90 mg, a diameter of 6 mm and were formulated with active substance doses of 2.5 and 5 mg. The assessment of the freeze-dried powders used in this study revealed that the cryoprotectant used imparts different properties to the lyophilized nanoparticles obtained, but also a different behavior during compression. Thus, the NS-Man powder exhibited smaller and more homogeneous particle sizes compared to NS-Mdex in the analysis of both the dry powder and the redispersed nanosuspension. Additionally, the dynamic compaction analysis indicated that NS-Mdex has a better tableability, the tablets having higher TS values than NS-Man tablets at the same compaction pressure, while also maintaining a lower porosity. Based on the ejection stress values, the blends containing nanostructure powders and Parateck ODT in a 1:2 ratio were lubricated, in order to further ameliorate the compaction behavior of

the blends. Among the lubricants, SSF had a positive impact on tablet hardness, as opposed to MgSt, while both increased the disintegration times of both formulations. Out of the tested powder blends, the one that resulted in tablets that met the requirements of the QTPP was the NS-Man:Parateck ODT 1:2 blend lubricated with 0.5% SSF.

Conclusions: In this study, dynamic compaction analysis was successfully used to select a blend containing freeze-dried nanostructure powders and a CPE for the compression of an ODT that fits a previously defined quality profile. Moreover, the two nanostructure powders were characterised, revealing that despite the fact that the NS-Mdex powders led to stronger tablets, the NS-Man powder is better for the compression of ODTs that disintegrate in the required time range.

GENERAL CONCLUSIONS

The focus of this doctoral thesis was the development of dosage forms designed specifically for pediatric patients, namely orodispersible dosage forms, in which the API can be found in the form of zein-based nanostructures. These studies addressed not only the processability of nanostructures into solid oral dosage forms, but also the way these nanostructures influence the properties of the dosage form. The research was structured into two components, each describing the formulation of a different orodispersible product (Personal Contribution, **chapters I and II**).

Objective 1:

The first chapter in the Personal Contribution section of the thesis presents the process of developing an OL formulation containing loratadine-loaded zein nanostructures. **Study 1** puts on display how the DoE methodology was used in the development of an optimal nanosuspension, with small, homogeneous particles, that have satisfactory colloidal stability and encapsulation efficiency, the latter translating to a sufficient API content. Zein, being the main element that the nanostructures are made of, had a pronounced impact on their properties based on its concentration, while also imprinting a prolonged drug release profile to the final product. Up next, in **Study 2**, the optimised nanosuspension was used to develop an OL formulation, which can maintain long-term stability while being also very safe for administration through its quick disintegration. Here, the DoE methodology was used again for the development of an optimal formulation, as well as a design space that shows the range of different formulations that can be manufactured while allowing for dose customisation. The optimal OL was compared to similar formulations that contained the API as a powder or no API at all, revealing that the nanostructures slightly disrupted the uniform structure of the OL, leading to faster disintegration.

Objective 2:

The second chapter detailed the process of developing an ODT formulation based on freeze-dried nanostructures. In **Study 3**, the DoE methodology was used to optimise the nanosuspension, this time focusing on the preparation of a formulation that maintains its size, homogeneity, stability and API content after being put through a freeze-drying process. The study revealed that, while the cryoprotectant has a noticeable impact on nanostructure properties after freeze-drying, the other formulation factors can be adjusted to compensate for its effect. Since the endpoint was the inclusion of nanostructures in tablet formulations, **Study 4** described the development of a NIR spectroscopic method for the material-sparing quantification of the API content within the nanostructured powder and its blends with tableting excipients. The method was able to predict the API content of blends within $\pm 10\%$ of the actual value, therefore being deemed satisfactory. Moreover, through this method the homogeneity of the blend can be assessed at-line before the compression step. The compression of ODTs containing the freeze-dried nanostructures, as well as the process development, was presented in **Study 5**. The nanostructures, freeze-dried with two cryoprotectants that lend them different properties, were blended with CPEs specific to the dosage form and tested by means of dynamic compaction analysis. Following a pre-defined QTPP, two blends out of the initial twelve were picked based on their ejection stress and tested in lubrication conditions, reaching one formulation that met all the quality requirements. The powder that was freeze-dried with mannitol turned out to be more favourable for tablet compression, leading to faster disintegration, although the use of maltodextrin as cryoprotectant for the powder led to more mechanically resistant tablets. In terms of lubricants, sodium stearyl fumarate was superior, both because of its ability to increase the tensile strength and its less severe effect on the disintegration time of tablets.

These studies reveal the possibility of inclusion of nanoencapsulated APIs in child-friendly solid oral dosage forms with adjustable drug loadings, further studies being needed for the adaptation of the nanostructured formulation to other APIs or for involvement in large-scale manufacturing processes.

ORIGINALITY AND INNOVATIONS OF THE THESIS

The originality of this thesis consists in the development of orodispersible formulations containing zein-based nanostructures specifically for pediatric administration. This work proved the ability of nanostructures to be processed into innovative oral dosage forms, being the first ODx with loratadine encapsulated in zein-based nanostructures, that bring several advantages the medications commonly administered in children: the solid dosage forms enable long-term stability and dose homogeneity, the small number of excipients, most of which are natural, lead to higher

biocompatibility and a lower risk of adverse reactions, as does the ability of these dosage forms to have their API content customised.

The OLs developed in **chapter I** of the Personal contribution section bring the novelty element of being the first dosage forms of this kind containing zein-based nanostructures.

While DoE was used for the optimisation of both the nanosuspension formulation in **Study 1** and the OL formulation in **Study 2**, the latter uses a specific element of the Quality by Design approach to pharmaceutical development, namely the design space. To the best of our knowledge, this is the first study which proposes the design space as a tool for the design of the OL formulation based on the nanosuspension content. The change in the nanosuspension content impacts the OLs pharmaceutical properties, but also enables achieving variable, individualized drug doses per OL unit.

Chapter II of the Personal contribution section details the development of a pediatric ODT formulation containing zein-based nanostructures with loratadine, representing another innovative application of this type of nanocarrier. To prepare and select a formulation which best fits the requirements of a QTPP for ODTs with loratadine for pediatric use, while keeping the formulation and preparation process as simple as possible, advanced tools were used, i.e. DoE, Process Analytical Technology based on NIR spectroscopy, and dynamic compaction analysis.

In **Study 3**, the DoE methodology was used to obtain an optimal freeze-dried nanostructure powder formulation that can be used for compression into ODTs, so that the nanostructures keep their characteristics after being administered in the form of ODTs. With the help of the DoE, statistical correlations were established between the formulation factors and the properties of the freeze-dried nanostructures, as well as mathematical models to minimize the changes in nanoparticle properties following lyophilization.

The NIR spectroscopic method developed in **Study 4** enabled the identification of loratadine within the freeze-dried nanostructure powder, the possibility of predicting its concentration from the blend of zein-based nanostructures and CPEs prepared for tableting, and the effortless assessment of powder blend homogeneity prior to compression without any damage to the material, both being innovative applications of this method for the analysis of nanostructure-based formulations.

In **Study 5**, the novelty is represented by the use of dynamic compaction analysis to characterise the nanostructured powders and their blends, in addition to the selection of the most favourable powder blends for a robust compression process. These blends were tested further under lubrication conditions, resulting in a product that matches the quality profile set at the beginning of the study. This was the first study in which a nanostructured formulation is turned into ODTs through a process driven entirely by compaction analysis.

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Formulări de uz pediatric bazate pe nanotehnologii

Doctorand: **Ioana-Andreea CORNILĂ**

Conducător de doctorat: **Conf. Dr. Alina-Silvia PORFIRE**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE.....	1
ASPECTE GENERALE.....	3
1. Forme farmaceutice orodispersabile pentru uz pediatric.....	5
1.1. Stadiul actual al cunoașterii și aspecte legislative.....	5
1.2. Factorii care influențează acceptabilitatea medicației la pacienți pediatrici.....	5
1.3. Forme farmaceutice orodispersabile.....	7
2. Utilizarea nanosistemelor în administrarea orală a medicamentelor.....	13
2.1. Beneficiile formulărilor orale bazate pe nanostructuri.....	13
2.2. Utilizarea nanostructurilor în formulări orodispersabile.....	15
3. Zeina – aplicații farmaceutice.....	21
3.1. Aspecte generale.....	21
3.2. Aplicații ale zeinei în formulări farmaceutice.....	21
3.3. Nanostructuri alcătuite din zeină.....	22
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	29
1. Scopuri și obiective.....	31
2. Metodologie generală.....	33
2.1. Prepararea nanostructurilor alcătuite din zeină.....	33
2.2. Caracterizarea nanosuspensiilor.....	33
2.3. Liofilizarea.....	34
2.4. Caracterizarea nanostructurilor liofilizate.....	34
2.5. Microscopie electronică de baleiaj.....	34
I. Dezvoltarea de liofilizate orale pentru uz pediatric cu conținut de nanostructuri din zeină încărcate cu loratadină.....	37
3. Studiul 1. Dezvoltarea și optimizarea nanostructurilor din zeină încărcate cu loratadină.....	39
3.1. Obiective.....	39
3.2. Materiale.....	39
3.3. Metode.....	39
3.4. Rezultate.....	44
3.5. Discuții.....	49
3.6. Concluzii.....	52
4. Studiul 2. Dezvoltarea de liofilizate orale cu nanostructuri din zeină.....	53
4.1. Obiective.....	53
4.2. Materiale.....	53
4.3. Metode.....	53
4.4. Rezultate.....	56
4.5. Discuții.....	62

4.6. Concluzii.....	65
II. Dezvoltarea de comprimate orodispersabile cu conținut de nanostructuri din zeină încărcate cu loratadină.....	67
5. Studiul 3. Optimizarea pulberilor din nanostructuri liofilizate	69
5.1. Obiective	69
5.2. Materiale.....	69
5.3. Metode	69
5.4. Rezultate	72
5.5. Discuții	79
5.6. Concluzii.....	81
6. Studiul 4. Dezvoltarea unei metode spectroscopice în infraroșu apropiat pentru determinarea conținutului de principiu activ din pulberi cu nanostructuri.....	83
6.1. Obiective	83
6.2. Materiale.....	83
6.3. Metode	83
6.4. Rezultate	85
6.5. Discuții	90
6.6. Concluzii.....	92
7. Studiul 5. Dezvoltarea de comprimate orodispersabile cu pulberi de nanostructuri liofilizate utilizând analiza dinamică a comprimării.....	93
7.1. Obiective	93
7.2. Materiale.....	93
7.3. Metode	93
7.4. Rezultate	97
7.5. Discuții	108
7.6. Concluzii.....	113
8. Concluzii generale	115
9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale.....	117
REFERINȚE.....	119
ANEXE.....	133
Cuvinte cheie: forme farmaceutice orodispersabile, medicamente de uz pediatric, nanostructuri din zeină, medicamente cu administrare orală	

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. **Cornilă A**, Iurian S, Tomuță I, Porfire A. Orally Dispersible Dosage Forms for Paediatric Use: Current Knowledge and Development of Nanostructure-Based Formulations. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1621. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081621>. ISI, IF 5.5, Q1 (*studiu inclus în Aspecte generale, capitolele 1, 2*)
2. **Cornilă A**, Iurian S, Tefas LR, Muntean DM, Barbu Tudoran L, Tomuță I, et al. Turning zein-based nanostructures into oral lyophilizates to address paediatric needs. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2025;108:106939. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2025.106939> ISI, IF 4.9, Q1 (*studiu inclus în Contribuția personală, capitolele 3, 4*)
3. **Cornilă A**, Iurian S, Tefas LR, Muntean DM, Casian T, Barbu Tudoran L, et al. Formulation development of freeze-dried zein-based nanostructures with loratadine intended for paediatric use. *Farmacia*. 2025;73(3):793–806. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2025.3.25> ISI, IF 1.3, Q4 (*studiu inclus în Contribuția personală, capitolele 5, 6*).

INTRODUCERE

Pe măsură ce domeniul pediatriei evoluează, descoperind cum să abordeze necesitățile pacienților încadrat în grupul eterogen intitulat „copii”, strategiile privind administrarea medicamentelor trebuie să țină pasul. Formele farmaceutice orodispersabile (ODx) au devenit populare în ultimii ani, studiile demonstrând siguranța și acceptabilitatea acestora la pacienți încă din primele zile de viață. Utilizarea nanostructurilor poate îmbunătăți proprietățile substanțelor medicamentoase (API), precum stabilitatea în mediul gastric sau biodisponibilitatea. Prin includerea nanostructurilor din polimeri naturali în ODx, se pot obține forme farmaceutice de uz pediatric inovative, cu un profil superior al eficacității, siguranței și acceptabilității. Așadar, scopul acestei teze a fost dezvoltarea de ODx cu nanostructuri de zeină încărcate cu loratadină, anume liofilizate orale (OLs) și comprimate orodispersabile (ODTs). Prima parte a contribuției personale prezintă optimizarea unei formulări de nanosuspensie utilizând metoda planurilor experimentale (DoE), ulterior aceeași metodă fiind folosită în optimizarea unei formulări de OL și în dezvoltarea unui *design space* care permite prepararea lor cu doze de variabile de substanță activă. În cea de-a doua parte, nanosuspensia a fost optimizată pentru liofilizare în vederea obținerii unei pulberi. Această pulbere a fost ulterior amestecată cu excipienți co-procesați (CPE), iar amestecurile au fost transformate în ODT, iar analiza dinamică a comprimării a fost utilizată pentru alegerea celei mai bune formulări. Pentru monitorizarea conținutului de API din amestecul de pulberi, precum și a omogenității amestecului, o metodă

spectroscopică în infraroșu apropiat (NIR) a fost dezvoltată. Ambele forme farmaceutice dezvoltate au prezentat un profil de calitate adecvat, demonstrând aplicabilitatea nanostructurilor în forme farmaceutice solide adaptate populației pediatrice.

Rezultatele cercetării au fost publicate sub forma a două articole *in extenso*, precum și diseminate la conferințe locale și naționale.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Pacienții pediatrici au de suferit din lipsa medicamentelor adecvate necesităților lor, ceea ce duce la probleme de siguranță și eficacitate care apar în urma utilizării și adaptării formelor farmaceutice deja existente. [1–3]. Pentru a aborda aceste probleme, au fost instaurate reglementări pentru a stimula industria farmaceutică să ia populațiile pediatrice în considerare în momentul formulării unui medicament nou, precum și să le includă în studii clinice [4–7].

Un alt factor care trebuie luat în considerare cu privire la formularea medicamentelor pentru copii este acceptibilitatea lor, care este în principal dictată de către palatabilitate, un termen sub a cărui umbrelă se reunesc mai multe proprietăți, inclusiv gustul, dimensiunea, textura și ușurința de înghițire a medicamentelor [8–10].

ODx sunt forme farmaceutice care prezintă un interes considerabil în domeniul farmacoterapiei pediatrice. Acestea combină stabilitatea și ușurința manipulării formelor farmaceutice solide orale cu o dezagregare rapidă odată introduse în cavitatea orală, conducând la un risc minim de înec. Cele mai comune ODx sunt granulele (ODGs), comprimatele (ODTs), minicompimatele (ODMTs) și filmele orodispersabile (ODFs), alături de liofilizatele orale (OLs) [11]. În trecut s-a demonstrat acceptabilitatea crescută a ODx la pacienți pediatrici începând chiar de la nou-născuți, unele fiind de asemenea preferate de către aparținători pentru ușurința administrării comparativ cu siropuri sau suspensii [12–14].

Nanostructurile reprezintă un subiect de cercetare des întâlnit în domeniul farmaceutic, majoritatea aplicațiilor studiate fiind transportul la țintă, în special pentru medicamente oncologice sau pentru imagistică [15]. Cu toate acestea, nanoîncapsularea poate fi benefică pentru APIs utilizate în administrare orală, conferindu-le proprietăți îmbunătățite precum biodisponibilitate crescută [16,17], cedare controlată [18,19] sau mascarea gustului [20], aceste efecte fiind observate în studii care au investigat includerea nanostructurilor cu principii active în ODx.

Zeina este o proteină extrasă din boabele de porumb, care are aplicații în diferite arii de interes datorită proprietăților sale de expandare și formare de film [21]. În domeniul farmaceutic, zeina a fost testată pentru formularea de filme încărcate cu API [22], precum și filme de acoperire a comprimatelor, care imprimă acestora un profil de cedare prelungită. Aceste proprietăți, precum și solubilitatea selectivă în apă și etanol, fac din zeină un candidat bun pentru prepararea ușoară a nanostructurilor prin

precipitare. Nanostructurile din zeină au prezentat efecte pozitive asupra unei game variate de principii bioactive în urma administrării orale. O temă de cercetare frecventă o reprezintă includerea compușilor naturali în nanoparticule de zeină, printre efectele incorporării numărându-se biodisponibilitatea și stabilitatea îmbunătățită [23], precum și modificarea profilului de cedare [24]. Totuși, cea mai remarcabilă aplicație o reprezintă posibilitatea administrării orale a insulinei și altor medicamente antidiabetice prin includerea în nanoparticule din zeină [25,26].

CONTRIBUȚII PERSONALE

Secțiunea de Contribuții personale a acestei teze a fost împărțită în două capitole, urmărind demersurile de dezvoltare a două forme farmaceutice orodispersabile cu nanostructuri din zeină. **Capitolul I**, care include studiile **1 și 2**, detaliază dezvoltarea unei formulări de OL cu nanostructuri din zeină încărcate cu loratadină. Acest capitol descrie optimizarea formulărilor de nanostructuri și OL, și se încheie cu stabilirea unui *design space* care permite prepararea de OL cu doze variabile de substanță activă prin modificarea conținutului de nanostructuri al amestecului ce urmează a fi liofilizat. **Capitolul II** include studiile **3, 4 și 5**, concentrându-se pe dezvoltarea de ODT care conțin nanostructuri sub formă de pulbere liofilizată. După determinarea unei formulări optime pentru nanostructuri care își mențin proprietățile în urma liofilizării o metodă spectroscopică este dezvoltată pentru determinarea non-distructivă a conținutului de principiu activ din pulberea de nanostructuri și din amestecurile sale cu CPE. În final, analiza dinamică a comprimării este folosită pentru a alege un amestec de pulbere de nanostructuri și CPE care poate fi comprimat într-un ODT ce respectă cerințele unui profil de calitate țintă (QTPP) prestabilit.

Studiul 1. Dezvoltarea și optimizarea nanostructurilor din zeină încărcate cu loratadină

Scop/Obiective: Scopul general al acestui studiu a fost dezvoltarea unei formulări de nanostructuri din zeină încărcate cu loratadină. În acest scop, factorii de formulare au fost corelați cu proprietățile nanostructurilor utilizând metoda DoE și o formulare optimă a fost determinată pe baza acestor corelații.

Materiale și metode: Planul experimental (DoE) a fost dezvoltat și analizat utilizând software-ul Modde 13.0 (Sartorius Stedim Data Analytics, Göttingen, Germania). Factorii analizați în DoE au fost concentrația de zeină, raportul zeină:loratadină și concentrația de alcool a soluției inițiale, alături de viteza de centrifugare folosită la purificarea nanosuspensiilor. Nanosuspensiile au fost preparate prin precipitarea unei soluții hidroetanolică de zeină și loratadină într-o soluție apoasă de alginat și caseinat de sodiu, urmată de evaporarea alcoolului și purificare prin centrifugare. Dimensiunea

particulelor, indicele de polidispersie (Pdl) și potențialul zeta (ZP) au fost măsurate cu un Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Panalytical, UK). Concentrația API a nanosuspensiei a fost determinată printr-o metodă HPLC validată, utilizând un sistem 1100 echipat cu detector UV (Agilent, SUA), după care eficiența încapsulării (EE) a fost calculată pe baza concentrației API regăsite în nanosuspensie comparativ cu concentrația din soluția folosită la nanoprecipitate. Pentru formularea optimă, aceste analize au fost făcute pe nanosuspensia proaspătă, precum și pe cea liofilizată și redispersată. Testul de cedare *in vitro* a fost derulat în condiții sink, la pH 1.2 pentru 2 ore și pH 6.8 pentru 4 ore, pentru a simula mediul gastrointestinal. Analiza farmacocinetică *in vivo* a fost efectuată pe nanosuspensia optimă în comparație cu o suspensie de loratadină liberă cu o concentrație identică, pe două grupuri de șobolani Wistar. Animalelor li s-a administrat o doză de medicament de 26 mg/kg corp, colectându-se sânge la intervale fixe timp de 24 de ore. Probele de sânge au fost procesate și analizate cu un sistem HPLC Nexera 40 cuplat cu un spectrometru de masă de tip cuadropol timp de zbor LCMS-9030 (Shimadzu, Kyoto, Japonia). Concentrația maximă și timpul la care aceasta a fost atinsă, timpul mediu de rezidență, aria de sub curbă, volumul de distribuție, clearance-ul, constanta de eliminare și timpul de înjumătățire al medicamentului din cele două suspensii a fost calculat pe baza datelor plasmatice cu software-ul Phoenix WinNonlin 8.5.2 (PharSight Company, California, SUA). Nanosuspensiile proaspete și redispersate după liofilizare au fost analizate prin SEM cu un sistem 30kV SU8320 FEG-STEM (Hitachi, Japonia), imaginile fiind comparate cu cele ale unei suspensii de loratadină liberă.

Rezultate: În urma analizei răspunsurilor din DoE, s-a observat că factorii cu cel mai mare impact asupra calității nanosuspensiei sunt concentrația de zeină și raportul zeină:loratadină, ambele având influențe neliniare asupra unor răspunsuri. Astfel, s-a determinat că formularea optimă s-a obținut folosind următoarele: concentrația zeinei – 48 mg/ml, raport zeină:loratadină – 2.9:1, concentrația alcoolului – 77.33%, viteză de centrifugare – 20000 rpm. Nanosuspensia optimă a avut o dimensiune a particulelor de 291.7 ± 22.47 nm, cu Pdl de 0.414 ± 0.09 , ZP de -23.1 ± 0.354 mV, concentrație API de 8.21 ± 0.66 mg/ml și EE de $95.24 \pm 0.068\%$. În urma testului *in vitro*, s-a observat că nanosuspensia a cedat 87.2% din conținutul de loratadină, majoritatea în mediu acid. În testul *in vivo*, nanosuspensia a atins o arie de sub curbă mai mică, precum și o concentrație maximă, timp al concentrației maxime și timp de înjumătățire reduse față de suspensia de substanță liberă, dar un timp de rezidență, volum de distribuție și clearance mai mari. Analiza SEM a arătat că nanostructurile s-au format și și-au păstrat proprietățile și în procesul de liofilizare, având caracteristici complet diferite comparativ cu suspensia de substanță liberă.

Concluzii: Analiza DoE a indicat că factorul de formulare cu cele mai puternice influențe asupra proprietăților nanostructurilor este concentrația zeinei din soluția inițială. Optimizarea a condus la o formulare de nanostructuri cu particule mici și cu o distribuție

omogenă, în care API a fost încapsulat cu o eficiență de peste 95%, asigurând un conținut de API suficient

Studiul 2. Dezvoltarea de liofilizate orale cu nanostructuri din zeină

Scop/Obiective: Scopul acestui studiu a fost transformarea nanostructurilor optimizate în **Studiul 1** într-o formă farmaceutică solidă acceptabilă pentru pacienți pediatrici, și anume OL. Factorii de formulare ai OL au fost corelați cu proprietățile finale ale acestora și o formulare optimă a fost determinată pe baza acestor corelații utilizând metoda DoE, alături de un *design space* care permite adaptarea dozelor.

Materiale și metode: Un DoE a fost folosit pentru analizarea influențelor factorilor de formulare asupra proprietăților OL, fiind dezvoltat și analizat cu ajutorul software-ului Modde 13.0 (Sartorius Stedim Data Analytics, Göttingen, Germania), care a fost folosit și pentru determinarea unui *design space*. Factorii analizați au fost concentrația formatorului de matriță (MFA), tipul de crioprotector și conținutul de nanosuspensie. Liofilizatele au fost preparate prin amestecarea nanosuspensiei optime din **Studiul 1** cu alginat de sodiu ca MFA și manitol sau maltodextrină cu rol de crioprotectori. Protocolul de liofilizare a cuprins congelarea la -55°C pentru 18 ore, uscare primară la -25°C și 200 mTorr pentru 24 de ore, uscare secundară la $+20^{\circ}\text{C}$ și 400 mTorr pentru minim 6 ore, având loc în liofilizatorul Advantage Plus (SP Scientific, SUA). Duritatea OL a fost determinată printr-un test de indentare făcut cu analizorul de textură CT3 (Brookfield, SUA) echipat cu o celulă de 4500 g. Testul de indentare a rezultat într-un profil încărcare/distanță, din care încărcarea maximă a fost extrasă pentru a calcula duritatea. Timpul de dezagregare a fost determinat conform metodei din Farmacopeea Europeană, în 200 ml de apă la temperatura camerei [27]. Unghiul de contact a fost determinat cu un dispozitiv OCA 25 device cuplat cu software-ul dpiMAX (DataPhysics Instruments GmbH, Germania). În final, OL au fost cântărite cu o balanță de laborator cu 3 zecimale (Kern & Sohn, Germania). Conținutul de API a fost determinat printr-o metodă HPLC în urma dezagregării OL. Suprafața specifică a OL a fost evaluată prin metoda Brunauer-Emmett-Teller method cu porozimetrul Nova 600 (Anton Paar, Graz, Austria). Analiza SEM a fost făcută cu sistemul 30kV SU8320 FEG-STEM (Hitachi, Japonia) pentru a identifica nanostructurile dispersate în structura OL. Pentru a monitoriza efectul nanostructurilor asupra formei farmaceutice, în paralel cu formularea optimă au fost analizate două formulări echivalente, una cu un conținut identic de API liber și una placebo. Formularea optimă de OL, precum și componentele individuale, au fost analizate prin DSC pentru a monitoriza dacă are loc modificarea componentelor în timpul liofilizării.

Rezultate: Conform graficelor de coeficienți ai factorilor, concentrația de MFA și tipul de crioprotector au avut cele mai puternice influențe asupra proprietăților OL. Timpul de dezagregare al OL a crescut odată cu concentrația de MFA, dar duritatea a scăzut la concentrații foarte înalte. În ceea ce privește tipul de crioprotector, manitolul a condus la obținerea de OL cu rezistență mecanică ușor mai scăzută comparativ cu

maltodextrina, dar cu un timp de dezagregare mult mai redus. Unghiul de contact a fost influențat și de conținutul de nanosuspensie, reducându-l. Masa OL a crescut odată cu conținutul de MFA și nanosuspensie, acest răspuns fiind adăugat în vederea maximizării dozei de API în momentul optimizării. Formularea optimă a fost determinată ca având o concentrație de MFA de 1.825%, manitol ca tip de crioprotector și un conținut de nanosuspensie de 69.5%. Formularea optimă a avut o duritate și un timp de dezagregare reduse comparativ cu formularea cu substanță liberă și cea placebo, dar un unghi de contact mai mare. Analiza SEM a făcut vizibile nanostructurile încastrate în OL, iar analiza DSC a demonstrat modificarea stării API și a manitolului. Cu ajutorul *design space* s-a demonstrat că se pot prepara formulări cu duritate și timp de dezagregare adecvate cu un conținut de nanostructuri între 10 și 80%, echivalent cu doze de loratadină cuprinse între 0.45 și 3.65 mg/OL.

Concluzii: Acest studiu a demonstrat că, în ciuda efectului de reducere a durității produs de nanostructuri, OL cu un profil de calitate satisfăcător pot fi produse cu API nanoîncapsulate. În plus, acest profil de calitate poate fi menținut pentru o varietate largă de formulări cu doze de API ce variază între 0.45 și 3.65 mg/OL.

Studiul 3. Optimizarea pulberilor de nanostructuri liofilizate

Scop/Obiective: Scopul acestui studiu a fost dezvoltarea și optimizaera unei pulberi de nanostructuri destinată utilizării ca produs intermediar în formularea de ODT, prin liofilizarea unei nanosuspensii pe bază de zeină încărcate cu loratadină.

Materiale și metode: În acest studiu s-a utilizat metoda DoE, design-ul fiind dezvoltat cu ajutorul software-ului Modde 13.0 software (Sartorius Stedim Data Analytics, Göttingen, Germania), acesta fiind folosit și pentru optimizarea formulării. Factorii investigați în cadrul DoE au fost concentrația de zeină, raportul zeină:loratadină și concentrația de alcool a soluției inițiale, alături de viteza de centrifugare folosită pentru purificarea nanosuspensiei. În ceea ce privește răspunsurile, acestea au inclus proprietățile nanostructurilor liofilizate și redispersate (dimensiunea particulelor, PdI, ZP, concentrație API), alături de parametri numerici care indică modificarea procentuală a valorilor acestor proprietăți după liofilizare. Nanosuspensiile au fost preparate prin precipitarea soluției hidroetanolice de zeină și loratadină în soluție apoasă de alginat și caseinat de sodiu. După purificare, nanosuspensia a fost liofilizată în liofilizatorul Advantage Plus (SP Scientific, SUA), urmând protocolul: congelare la -55°C pentru 18 ore, uscare primară la -25°C și 200 mTorr pentru 24 de ore, uscare secundară la +20°C și 400 mTorr pentru minim 6 ore. Dimensiunea particulelor, PdI și ZP au fost determinate cu dispozitivul Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Panalytical, UK), iar conținutul de API a fost determinat prin metoda HPLC validată pe sistemul 1100 (Agilent, SUA). Modificările de dimensiune și ZP, precum și ESR, au fost calculate pe baza valorilor parametrilor respectivi înainte și după liofilizare. Formularea optimă de pulbere liofilizată a fost analizată din punct de vedere al unghiului de contact în comparație cu un amestec fizic al componentelor sale, testul fiind făcut cu dispozitivul

OCA 25 cuplat cu software-ul dpiMAX (DataPhysics Instruments GmbH, Germania). Pentru a verifica faptul că nanostructurile și-au păstrat caracteristicile în urma liofilizării, nanostructurile proaspete și redispersate după liofilizare au fost analizate prin SEM cu sistemul 30kV SU8320 FEG-STEM (Hitachi, Japonia).

Rezultate: După liofilizare, dimensiunea particulelor a 13 din cele 19 formulări din DoE a crescut comparativ cu nanosuspensiile proaspete, în timp ce valorile absolute ale ZP și cantitatea de API încapsulat au scăzut pentru toate formulările. Graficele de coeficienți ai factorilor au arătat că fenomenul de creștere al mărimii particulelor în urma liofilizării poate fi atribuită concentrațiilor crescute de zeină și loratadină în soluția inițială, precum și concentrației mai scăzute de etanol. Cu toate acestea, factorul principal în modificarea proprietăților nanostructurilor după liofilizare este reprezentat de utilizarea crioprotectorilor, care duc la o scădere a valorii absolute a ZP și, în consecință, o tendință de agregare a particulelor mai accentuată. Concentrația de zeină a avut o influență neliniară asupra conținutului de API al nanostructurilor liofilizate și ESR (procentul de API reținut în nanostructuri după liofilizare), concentrațiile cele mai mari conducând la o cantitate mai mică de API încapsulată din cauza aglomerării polimerului. Formularea optimă a fost obținută în următoarele condiții: concentrație de zeină – 49.33 mg/ml, raport zeină:loratadină – 3:1, concentrație de etanol – 79.99%, viteză de centrifugare – 20000 rpm. Formularea optimă a avut o dimensiune a particulelor de 313.3 ± 21.3 nm, PdI de 0.481 ± 0.04 , ZP de -16.4 ± 1.27 mV, conținut de API de 8.17 ± 1.1 mg. Comparativ cu nanostructurile proaspete, nanostructurile liofilizate au arătat o modificare a dimensiunii de $8.20 \pm 16.01\%$, modificare a ZP de $29.03 \pm 5.48\%$ și ESR de $91.99 \pm 2.38\%$. Analiza unghiului de contact a arătat că pulberea liofilizată absoarbe apă mult mai bine decât amestecul fizic, căruia zeina și loratadina neprocesate îi imprimă un caracter hidrofob. Imaginile SEM arată că nanostructurile nu au fost afectate de procesul de liofilizare.

Concluzii: Acest studiu a demonstrat posibilitatea optimizării unei formulări de nanostructuri din zeină care pot fi liofilizate pentru a obține un produs care își păstrează proprietățile originale și poate fi folosit în dezvoltarea de forme farmaceutice orale solide.

Studiul 4. Dezvoltarea unei metode spectroscopice în infraroșu apropiat pentru determinarea conținutului de principiu activ din pulberi cu nanostructuri

Scop/Obiective: Scopul acestui studiu a fost dezvoltarea unei metode non-distructive bazate pe spectroscopie NIR pentru identificarea și cuantificarea loratadinei în pulberi liofilizate cu nanostructuri din zeină care conțin principiul activ.

Materiale și metode: Pulberile utilizate în acest studiu sunt preparate conform formulării optime obținute în **Studiul 3**, fiind preparate cu o soluție cu zeină și loratadină pentru a obține pulberi de nanostructuri încărcate cu loratadină (LOR-NS) sau o soluție doar cu zeină pentru a obține pulberi de nanostructuri fără API (B-NS). Pentru a obține pulberi pe bază de nanostructuri, matricele liofilizate au fost îndepărtate

din recipientele în care au fost liofilizate și trecute printr-o sită cu ochiuri de 600 μm . Înregistrarea spectrelor NIR s-a realizat cu un sistem MPA II (Bruker Optics, Ettlingen, Germania). Spectrele de reflectanță au fost înregistrate în domeniul de numere de undă cuprins între 11500-3950 cm^{-1} , folosind o configurație rotativă și o rezoluție de 8 cm^{-1} , astfel fiind colectate 32 de scanări pentru fiecare spectru. Spectrele au fost procesate cu software-ul SIMCA (Sartorius Stedim Data Analytics, Göttingen, Germania). Pentru analiza calitativă, s-au înregistrat spectre pe pulberea LOR-NS, pe API și excipienți individuali, precum și un amestec fizic al acestora. Pentru analiza cantitativă, metoda a fost calibrată cu un set de amestecuri de pulbere alcătuite din LOR-NS și Parateck ODT în diferite rapoarte pentru a obține 5 concentrații fixe de API între 1 și 7%, precum și un set de pulberi fără API, cu B-NS și Parateck ODT în aceleași rapoarte. Spectrele înregistrate pe cele două seturi de pulberi au fost procesate prin centrare și scalare. După procesare, au fost construite modele de predicție cu diferite filtre aplicate spectrelor cu ajutorul software-ului SIMCA. După calibrare, metoda a fost testată cu două seturi de predicție externă, primul fiind alcătuit din spectre înregistrate pe amestecuri de pulberi cu concentrații de API în domeniul de calibrare (2.42%, 4.24%, 4.62%), iar al doilea fiind compus din spectre înregistrate pe un singur amestec de pulbere cu o concentrație a loratadinei de 3.47% la diferite momente în timpul amestecării.

Rezultate: În cadrul analizei calitative, spectrul loratadinei a prezentat puține zone specifice în acest domeniu de numere de undă, mare parte din acestea suprapunându-se cu spectrul manitolului. Comparând spectrul manitolului pur, al amestecului fizic și al pulberii liofilizate, se poate observa că manitolul a trecut din polimorfii α și β într-o combinație între polimorfii δ și forma de hemihidrat în urma liofilizării. În cazul analizei cantitative, modelul cu cea mai mare capacitate de precizie a fost cel cu filtrul de derivatizare de ordinul întâi, care a condus la predicția de concentrații de API cu eroare sub $\pm 10\%$ față de concentrațiile determinate prin analiză HPLC. În evaluarea omogenității amestecurilor de pulbere, metoda NIR a demonstrat că aceasta se atinge după 30 de secunde de amestecare în cazul unor loturi mici de pulbere.

Concluzii: Acest studiu a demonstrat aplicabilitatea unei metode spectroscopice NIR în determinarea conținutului de API al unui amestec cu pulberi liofilizate de nanostructuri. Această metodă a fost propusă ca un instrument al tehnologiei de analiză a procesului (PAT) pentru determinarea omogenității unui amestec de pulberi înainte de comprimare.

Studiul 5. Dezvoltarea de comprimate orodispersabile cu pulberi de nanostructuri liofilizate utilizând analiza dinamică a comprimării

Scop/Obiective: Scopul acestui studiu a fost dezvoltarea unei formulări de ODT cu pulberi liofilizate de nanostructuri care conțin loratadină și un CPE specific acestei forme farmaceutice. Formularea optimă obținută în **Studiul 3**, liofilizată cu manitol sau

maltodextrină ca și crioprotectori, a fost utilizată. Pentru alegerea celei mai procesabile pulberi pentru comprimare, pulberile liofilizate și CPE, precum și amestecurile lor, au fost evaluate prin analiză dinamică a comprimării, iar formularea care respectă cerințele unui QTPP pentru ODT de uz pediatric cu loratadină a fost aleasă.

Materiale și metode: Pulberile de nanostructuri sunt preparate conform formulării optime obținute în **Studiul 3**, liofilizate folosind manitol (NS-Man) sau maltodextrină (NS-Mdex) ca excipienți crioprotectori. Crioprotectorii individuali au fost de asemenea liofilizați pentru a monitoriza efectul nanostructurilor asupra pulberii. Pentru a verifica calitatea pulberilor liofilizate, acestea au fost redispersate, iar mărimea particulelor, PdI și ZP au fost determinate cu dispozitivul Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Panalytical, UK), în timp ce conținutul de API a fost determinat printr-o metodă HPLC validată pe sistemul 1100 (Agilent, SUA). Pentru a obține pulberile, matrițele liofilizate au fost îndepărtate din recipiente și trecute printr-o sită cu ochiuri de 600 μm. Amestecurile pentru comprimare au fost preparate prin amestecarea nanostructurilor liofilizate (NS-Man /NS-Mdex) cu un CPE (Ludiflash/Parreck ODT/Prosolv ODT), raportul de masă dintre acestea fiind 1:2 sau 2:1. Pulberile liofilizate și CPE au fost supuse unei măsurători de mărime a particulelor cu aparatul cu difracție laser Analysette 22 MicroTec (Fritsch, Idar-Oberstein, Germania) echipat cu o unitate pentru pulberi uscate. Analiza dinamică a comprimării a fost derulată cu ajutorul simulatorului de comprimare GTP-D (Gamlen Ltd., Londra, UK) echipat cu matriță și poanson plat de 6 mm. Pulberile individuale și amestecurile lor au fost comprimate la 200, 300 și 400 kg, după care comprimatele au fost cântărite și măsurate, iar duritatea lor a fost măsurată cu instrumentul PTB 111E (PharmaTest, Hainburg, Germania). Cu ajutorul acestor măsurători și al datelor obținute de la simulatorul de comprimare, anumiți parametri s-au determinat pentru fiecare pulbere: lucrul mecanic de comprimare, revenirea elastică, presiunea de comprimare, rezistența mecanică, tensiunea de detașare și tensiunea de ejecție. Procesabilitatea pulberii a fost proiectată sub formă de grafice de compresibilitate, compactibilitate și tabletabilitate [28]. După evaluarea amestecurilor de pulberi, cele având cele mai reduse presiuni de ejecție au fost lubrificate cu stearil fumarat de sodiu (SSF) sau stearat de magneziu (MgSt), iar comprimatele rezultate au fost analizate din punct de vedere al rezistenței mecanice, timpului de dezagregare și conținutului de API. Timpul de dezagregare a fost evaluat utilizând metoda din Farmacopeea Europeană [27].

Results: Tabletele obținute din pulberile de nanostructuri liofilizate cu loratadină au avut o masă de 90 mg, un diametru de 6 mm și doze de principiu activ de 2.5 sau 5 mg. Evaluarea pulberilor liofilizate din acest studiu a demonstrat că tipurile diferite de crioprotector folosite conferă pulberilor de nanostructuri liofilizate proprietăți și comportamente de comprimare diferite. Așadar, pulberea NS-Man a prezentat particule mai mici și mai omogene decât NS-Mdex atât în analiza pulberii uscate, cât și a celei redispersate. În plus, analiza dinamică a comprimării a indicat că NS-Mdex are o tabletabilitate superioară, comprimatele având valori mai mari ale rezistenței mecanice la forțe mici de comprimare, dar păstrându-și porozitatea la un nivel adecvat. Pe baza

valorilor tensiunii de ejecție, amestecurile cu pulbere de nanostructuri și Parateck ODT într-un raport de 1:2 au fost lubrificate pentru a îmbunătăți comportamentul de comprimare. Dintre lubrifianți, SSF a avut un impact pozitiv asupra durității comprimatelor, spre deosebire de MgSt, în timp ce ambele au crescut timpul de dezagregare al ambelor amestecuri. Amestecul care a condus la comprimate ce respectă toate cerințele QTPP a fost cel cu NS-Man și Parateck ODT într-un raport de 1:2, lubrifiat cu SSF.

Concluzii: În acest studiu, analiza dinamică a comprimării a fost utilizată cu succes în alegerea unui amestec ce conține pulbere de nanostructuri liofilizate și un CPE pentru comprimarea de ODT care respectă un profil de calitate predefinit. În plus, cele două pulberi de nanostructuri au fost caracterizate, demonstrând că în ciuda faptului că pulberea NS-Mdex a condus la comprimate mai rezistente, pulberea NS-Man este mai bună pentru obținerea de ODT care se dezagregă în intervalul de timp cerut.

CONCLUZII GENERALE

Această teză de doctorat a avut ca punct de interes dezvoltarea de forme farmaceutice destinate pacienților pediatrici, anume forme farmaceutice orodispersabile, în care API se regăsește sub formă de nanostructuri din zeină. Aceste studii au abordat posibilitatea de a procesa formulări pe bază de nanostructuri în forme farmaceutice solide orale. Cercetarea a fost structurată în două părți, fiecare descriind formularea unei forme farmaceutice orodispersabile (Contribuția personală, **capitolele I și II**).

Obiectiv 1:

Primul capitol din secțiunea de Contribuție personală a tezei prezintă procesul de dezvoltare a unei formulări de OL care conține nanostructuri de zeină încărcate cu loratadină. **Studiul 1** expune cum metoda DoE a fost folosită în dezvoltarea unei nanosuspensii optime, cu particule mici și omogene care au o stabilitate coloidală și eficiență a încapsulării satisfăcătoare, care se traduce într-un conținut de API suficient. Zeina, fiind elementul principal din care sunt făcute nanostructurile, a avut un efect pronunțat asupra proprietăților lor pe baza concentrației sale, conferind formulării și un profil de cedare modificată. Ulterior, în **Studiul 2**, nanosuspensia optimizată a fost folosită pentru dezvoltarea de OL care își mențin stabilitatea pe termen lung, fiind de asemenea mai sigure pentru administrare datorită dezagregării rapide. Aici, metoda DoE a fost utilizată din nou pentru determinarea unei formulări optime, precum și pentru dezvoltarea unui *design space* care permite prepararea de formulări cu o doză de API ajustabilă. Formularea optimă de OL a fost comparată cu formulări similare care conțineau API sub formă de pulbere sau nu conțineau API deloc, demonstrând că nanostructurile au creat întreruperi în structura uniformă a OL, conducând la o dezagregare mai rapidă.

Obiectiv 2:

Al doilea capitol a detaliat procesul dezvoltării unei formulări de ODT cu conținut de nanostructuri liofilizate. În **Studiul 3**, metoda DoE a fost folosită pentru optimizarea nanosuspensiei, de data asta concentrându-se pe obținerea unei formulări care își păstrează proprietățile și în urma unui proces de liofilizare. Deoarece scopul final al pulberii de nanostructuri a fost includerea sa în comprimate, **Studiul 4** a descris dezvoltarea unei metode spectroscopice NIR pentru cuantificarea conținutului de API din pulberea liofilizată de nanostructuri și amestecurile sale cu excipienți de comprimare, într-o manieră non-distructivă. Metoda a reușit predicția conținutului de API cu o eroare de sub 10% din valoarea reală, fiind considerată adecvată. În plus, prin această metodă se poate determina omogenitatea amestecului de pulbere înaintea comprimării. Comprimarea ODT cu conținut de nanostructuri liofilizate, precum și dezvoltarea procesului, a fost prezentată în **Studiul 5**. Nanostructurile, liofilizate cu doi crioprotectori care le conferă proprietăți diferite, au fost amestecate cu CPE specifici formei farmaceutice și amestecurile au fost testate prin analiza dinamică a comprimării. Urmând cerințele unui QTPP prestabilit, două amestecuri din cele 12 inițiale au fost testate cu adaos de lubrifianți, ajungându-se la o formulare care întrunește toate cerințele de calitate. Pulberea liofilizată cu manitol s-a dovedit a fi mai favorabilă pentru comprimare, comprimatele având un timp de dezagregare mai scurt, deși utilizarea maltodextrinei cu rol de crioprotector a condus la comprimate mai rezistente. În ceea ce privește lubrifianții, stearil fumaratul de sodiu a fost mai performant datorită abilității sale de a crește rezistența mecanică și efectului mai puțin drastic asupra timpului de dezagregare

Aceste studii evidențiază posibilitatea includerii API nanoîncapsulate în forme farmaceutice adresate pacienților pediatrici cu doze ajustabile. Studii viitoare vor fi necesare pentru adaptarea formulării nanostructurate la alte API sau pentru dezvoltarea unor procese de fabricație la scară largă.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Originalitatea acestei teze de doctorat constă în dezvoltarea de formulări orodispersabile cu nanostructuri din zeină specific pentru administrare pediatrică. Cercetările au demonstrat capacitatea nanostructurilor de a fi transformate în forme farmaceutice orale inovatorii, acestea fiind primele ODx cu loratadină încapsulată în nanostructuri de zeină, care aduc anumite avantaje medicamentelor administrate la copii în mod obișnuit: formele farmaceutice solide garantează stabilitate pe termen lung și omogenitate a dozelor, numărul redus de excipienți, din care majoritatea de origine naturală, conduc la o biocompatibilitate crescută și un risc mai redus de reacții adverse,

cea ce poate fi realizat și prin ajustarea dozelor de principiu activ pe care aceste forme farmaceutice o permit.

Formularea de OL dezvoltată în **capitolul I** al secțiunii de Contribuții personale aduce ca element de noutate faptul că reprezintă prima formă farmaceutică de acest tip cu conținut de nanostructuri din zeină.

În timp ce metoda DoE a fost folosită pentru optimizarea formulării de nanosuspensie din **Studiul 1** și a formulării de OL din **Studiul 2**, în cel de-al doilea s-a folosit și o altă unealtă a abordării de Calitate prin Design utilizate în dezvoltarea farmaceutică, și anume *design space*-ul. Din câte se știu, acesta este primul studiu care propune *design space*-ul ca unealtă pentru formularea de OL pe baza conținutului de nanosuspensie. Modificarea conținutului de nanosuspensie are efect asupra proprietăților farmaceutice ale OL, dar de asemenea permite obținerea de doze de medicament individualizate pentru fiecare liofilizat.

Capitolul II al secțiunii de Contribuții personale detaliază dezvoltarea unei formulări de ODT pentru uz pediatric cu nanostructuri din zeină încărcate cu loratadină, ceea ce reprezintă o altă aplicație inovatoare a acestui tip de nanostructuri. Pentru a prepara și selecta o formulare care respectă cerințele unui QTPP pentru ODT cu loratadină de uz pediatric, păstrând procesul de formulare și preparare cât mai simplu, s-au folosit unelte avansate, precum DoE, instrumente de analiză în proces bazate pe spectroscopie NIR și analiza dinamică a comprimării.

În **Studiul 3**, metoda DoE a fost utilizată pentru obținerea unei formulări optime de nanostructuri care pot fi folosite în prepararea de ODT după transformarea în pulberi prin liofilizare, astfel încât nanostructurile își păstrează caracteristicile după administrarea sub formă de ODT. Cu ajutorul acestei metode, s-au stabilit corelații statistice între factorii de formulare și proprietățile nanostructurilor liofilizate, precum și modele matematice pentru minimizarea modificărilor proprietăților nanostructurilor după liofilizare.

Metoda spectroscopică NIR dezvoltată în **Studiul 4** permite identificarea loratadinei în pulberile liofilizate pe bază de nanostructuri, precum și prezicerea concentrației sale dintr-un amestec de pulbere de nanostructuri și CPE, alături de determinarea facilă a omogenității amestecului fără a afecta materia primă, ambele fiind aplicații inovatoare ale acestei metodă de analiză pentru formulări pe bază de nanostructuri.

În **Studiul 5**, noutatea este reprezentată de utilizarea analizei dinamice a comprimării pentru caracterizarea pulberilor de nanostructuri și amestecurilor lor, în plus față de alegerea celor mai favorabile amestecuri de pulbere pentru un proces de comprimare robust. Aceste amestecuri au fost testate suplimentar cu lubrifianti, rezultând un produs care a respectat cerințele profilului de calitate stabilit la începutul studiului. Acesta a fost primul studiu în care o formulare pe bază de nanostructuri este transformată în ODT printr-un proces bazat complet pe analiza comprimării.

REFERINȚE

1. Juárez-Hernández JE, Carleton BC. Paediatric oral formulations: Why don't our kids have the medicines they need? *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Oct 1;88(10):4337–48.
2. Conn RL, Kearney O, Tully MP, Shields MD, Dornan T. What causes prescribing errors in children? Scoping review. *BMJ Open*. 2019 Aug 1;9(8):e028680.
3. Mfoafo KA, Omidian M, Bertol CD, Omidian Y, Omidian H. Neonatal and pediatric oral drug delivery: Hopes and hurdles. *Int J Pharm*. 2021 Mar 15;597:120296.
4. European Commission. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1901&qid=1621344437946>
5. Van Riet-Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, de Vries R, Egberts TCG, Rademaker CMA, et al. Paediatric Drug Development and Formulation Design—a European Perspective. *AAPS PharmSciTech*. 2017 Feb 1;18(2):241–9.
6. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) | FDA [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/best-pharmaceuticals-children-act-bpca>
7. Pediatric Research Equity Act | PREA | FDA [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea>
8. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Paediatric Committee (PDCO) Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [Internet]. 2013 [cited 2025 Jul 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf
9. Walsh J, Cram A, Woertz K, Breitreutz J, Winzenburg G, Turner R, et al. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients. Vol. 73, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier; 2014. p. 14–33.
10. Wargenau M, Reidemeister S, Klingmann I, Klingmann V. A Composite Endpoint for Acceptability Evaluation of Oral Drug Formulations in the Pediatric Population. *Ther Innov Regul Sci*. 2022 Nov 1;56(6):903–9.
11. Slavkova M, Breitreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. Vol. 75, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V.; 2015. p. 2–9.
12. Valovirta E, Scadding G. Parental attitudes toward new dosage forms of desloratadine in an online survey: results from four European countries. *Curr Med Res Opin*. 2009 Aug;25(8):2061–7.
13. Angwa LM, Ouma C, Okoth P, Nyamai R, Kamau NG, Mutai K, et al. Acceptability, adherence, and clinical outcomes, of amoxicillin dispersible tablets versus oral suspension in treatment of children aged 2–59 Months with pneumonia, Kenya: A cluster randomized controlled trial. *Heliyon*. 2020 Apr 1;6(4):e03786.
14. Rodd C, Jean-Philippe S, Vanstone C, Weiler H. Comparison of 2 vitamin D supplementation modalities in newborns: adherence and preference. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2011 May;36(3):414–8.
15. Harish V, Tewari D, Gaur M, Yadav AB, Swaroop S, Bechelany M, et al. Review on Nanoparticles and Nanostructured Materials: Bioimaging, Biosensing, Drug Delivery, Tissue Engineering, Antimicrobial, and Agro-Food Applications. *Nanomaterials*. 2022 Jan 28;12(3):457.

16. Zhao Z, Li Y, Wu J, Shi Z, Zhao P, Su H, et al. Nanofiber orodispersible films based on carboxymethyl curdlan and PEO: New delivery system for amlodipine besylate. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.* 2022 Feb 20;635.
17. Sinha S, Sonali, Garg V, Thapa S, Singh S, Chauhan M, et al. Empagliflozin containing chitosan-alginate nanoparticles in orodispersible film: preparation, characterization, pharmacokinetic evaluation and its in-vitro anticancer activity. *Drug Dev Ind Pharm.* 2022;48(7):279–91.
18. Elwerfalli AM, Al-Kinani A, Alany RG, Elshaer A. Nano-engineering chitosan particles to sustain the release of promethazine from orodispersibles. *Carbohydr Polym.* 2015 Oct 20;131:447–61.
19. Li FQ, Yan C, Bi J, Lv WL, Ji RR, Chen X, et al. A novel spray-dried nanoparticles-in-microparticles system for formulating scopolamine hydrobromide into orally disintegrating tablets. *Int J Nanomedicine.* 2011 Apr 28;6:897–904.
20. Deng Y, Shen L, Yang Y, Shen J. Development of nanoparticle-based orodispersible palatable pediatric formulations. *Int J Pharm.* 2021 Mar 1;596:120206.
21. Berardi A, Bisharat L, AlKhatib HS, Cespi M. Zein as a Pharmaceutical Excipient in Oral Solid Dosage Forms: State of the Art and Future Perspectives. *AAPS PharmSciTech.* 2018 Jul 1;19(5):2009–22.
22. Giteru SG, Ali MA, Oey I. Recent progress in understanding fundamental interactions and applications of zein. *Food Hydrocoll.* 2021 Nov 1;120:106948.
23. Campión R, Gonzalez-Navarro CJ, Luisa Martínez López A, Cristina Martínez-Oharriz M, Matías C, Sáiz-Abajo MJ, et al. Zein-based nanospheres and nanocapsules for the encapsulation and oral delivery of quercetin. *Int J Pharm.* 2023 Aug 25;643:123216.
24. Jiang F, Yang L, Wang S, Ying X, Ling J, Ouyang X kun. Fabrication and characterization of zein-alginate oligosaccharide complex nanoparticles as delivery vehicles of curcumin. *J Mol Liq.* 2021 Nov 15;342:116937.
25. Reboredo C, González-Navarro CJ, Martínez-López AL, Martínez-Oharriz C, Sarmiento B, Irache JM. Zein-Based Nanoparticles as Oral Carriers for Insulin Delivery. *Pharmaceutics.* 2021 Dec 24;14(1):39.
26. Bao X, Qian K, Yao P. Oral delivery of exenatide-loaded hybrid zein nanoparticles for stable blood glucose control and β -cell repair of type 2 diabetes mice. *J Nanobiotechnology.* 2020 Apr 28;18(1):1–15.
27. Tablets - European Pharmacopoeia 11.6 [Internet]. [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://pheur.edqm.eu/app/11-6/content/default/0478E.htm>
28. Drašković M, Djuriš J, Ibrić S, Parojčić J. Functionality and performance evaluation of directly compressible co-processed excipients based on dynamic compaction analysis and percolation theory. *Powder Technol.* 2018 Feb 15;326:292–301.