

## Streszczenie

Wzrost zainteresowania stosowaniem melatoniny w terapii zaburzeń snu oraz rozwojem postaci leku dedykowanych pacjentom pediatrycznym i geriatrycznym, a także rosnąca potrzeba personalizacji terapii celem zwiększenia jej skuteczności stanowiły genezę podjęcia badań naukowych o wyraźnym charakterze aplikacyjnym. Ich celem było opracowanie systemu terapeutycznego do podawania zróżnicowanej dawki melatoniny w postaci minitabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Pierwszy etap badań obejmował opracowanie składu i technologii wytwarzania minitabletek o natychmiastowym uwalnianiu, o średnicy 2 mm i masie 6 mg rozpadających się w jamie ustnej (ODMT), zawierających po 0,5 mg melatoniny. Efektem badań preformulacyjnych z wykorzystaniem m.in. zaawansowanej analizy morfologii cząstek proszków było wytypowanie zmikronizowanej melatoniny oraz złożonej substancji pomocniczej Granfiller-D™ 215 jako potencjalnie najkorzystniejszych składników założonej postaci leku. Ich użycie zapewniło wymagane cechy jakościowe minitabletek, w szczególności szybki czas rozpadu (< 30 s) i natychmiastowe uwolnienie substancji aktywnej z formy leku (99% w 15 min.). W oparciu o wstępnie opracowany skład jakościowo-ilościowy MT, przeprowadzono optymalizację procesu tabletkowania. W tym celu zastosowano statystyczne narzędzia planowania eksperymentów (DoE), do których należał plan eliminacyjny Placketta-Burmana (analiza siły efektów), plan czynnikiowy pełny typu  $3^2$  oraz plan czynnikiowy frakcyjny typu  $3^{(3-1)}$ . W efekcie wykonanych eksperymentów i analiz otrzymanych tabletek, opracowano modele matematyczne opisujące zależność odporności na zginięcie oraz czasu rozpadu minitabletek od krytycznych parametrów procesowych (siły kompresji głównej i prędkości obrotowej stołu tabletkarki). Modele te posłużyły do wyznaczenia tzw. przestrzeni projektowej (DS) opisującej zakres wpływu zdefiniowanych parametrów procesowych na krytyczne cechy jakościowe minitabletek. Jej wykorzystanie umożliwiło przeprowadzenie procesu produkcyjnego w skali przemysłowej i otrzymanie ODMT o oczekiwanych krytycznych cechach jakościowych (odporność na zginięcie oraz czas rozpadu).

Celem drugiego etapu badań był wybór dozownika, którego konstrukcja zapewniłaby możliwość podawania jednorazowych dawek melatoniny w zakresie od 0,5 do 5,0 mg, czyli od 1 do 10 opracowanych ODMT. Przeprowadzona analiza danych literaturowych, patentowych, informacji uzyskanych od producentów oraz pozyskanych ręcznych dozowników, pozwoliła

Arkadiusz Hejduk. Tytuł rozprawy doktorskiej: *Opracowanie systemu terapeutycznego do podawania zróżnicowanej dawki melatoniny w postaci minitabletek o natychmiastowym uwalnianiu.*

określić i porównać najważniejsze atrybuty funkcjonalne oraz dokonać ich krytycznej oceny pod kątem przydatności w dozowaniu minitabletek. Szczególną uwagę zwrócono na grupę dyspenserów ręcznych tj. sMTS, Mini-tablet dispenser, IQ-dose, których prosta konstrukcja i niewielkie rozmiary stanowią przewagę na tle innych rozwiązań. Ocena szczegółowych detali oraz testy funkcjonalności z użyciem minitabletek placebo, pozwoliły na wytypowanie jednego dozownika tj. IQ-dose firmy SGH-Healthcaring, który uznano za najlepszy w badanej grupie. Wykazano jednak, że jego zastosowanie do dozowania opracowanych ODMT z melatoniną w terapii spersonalizowanej wymaga niewielkiej modyfikacji jednego z elementów urządzenia.

W ostatnim etapie badań wykazano, że metoda oznaczania melatoniny w ślinie pacjenta oparta o chromatografię cieczową sprzężoną z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) jest odpowiednim narzędziem do oceny biomarkera DLMO (początkowego wzrostu wydzielania melatoniny w ciemności) i w konsekwencji ustalenia właściwej dawki oraz optymalnego momentu podania ODMT z melatoniną w spersonalizowanej terapii.

Wyniki uzyskane podczas realizacji założeń pracy wskazują na potencjalną przydatność w spersonalizowanej terapii zaburzeń snu opracowanego systemu obejmującego ODMT z melatoniną, dozownik IQ-dose (po modyfikacji) oraz metodę wyznaczania DLMO opartą na oznaczaniu poziomu melatoniny w ślinie techniką LC-MS/MS.

26.07.2022 *Arkadiusz Hejduk*

(Data i podpis)