

Kraków, 22 sierpnia 20202 roku



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr farm. Arkadiusza Hejduka

pt. „**Opracowanie systemu terapeutycznego do podawania zróżnicowanej dawki melatoniny w postaci minitabletek o natychmiastowym uwalnianiu**”

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku, Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierunkiem i opieką naukową prof. dr hab. Janiny Lulek.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, zgodnie z wytycznymi przewidzianymi w art.187. ust.3. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, została przygotowana w formie spójnego tematycznie zbioru 3 artykułów opublikowanych, w czasopismach listy filadelfijskiej w latach 2021-2022, znajdujących się na liście A *Wykazu czasopism naukowych Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z 30 grudnia 2016 r.* Czwarty artykuł stanowi uzupełnienie tematyki badawczej.

- **Hejduk A.**, Czajka S., Lulek J. *Impact of co-processed excipient particles solidity and circularity on critical quality attributes of orodispersible minitablets*. *PowderTechnology*, **2021**, 387, 494–508, (IF<sub>2020</sub> = 5,134; punktacja MNiSW=140);
- **Hejduk A.**, Teżyk M., Jakubowska E., Krüger K., Lulek J. *Implementing the Design of Experiments (DoE) Concept into the Development Phase of Orodispersible Minitablets (ODMTs) Containing Melatonin*. *AAPS PharmSciTech*, **2022**, 23:60, (IF<sub>2020</sub> = 3,246; punktacja MNiSW=100),
- **Hejduk A.**, Lulek J. *Dispensing of minitablets – has the problem been resolved?* *Int. J. Pharm.*, **2022**, 619, 121666, (IF<sub>2020</sub> = 5,875; punktacja MNiSW=100),

Publikacja dotycząca tematyki rozprawy doktorskiej

- Dermanowski M.M., **Hejduk A.**, Kuczyńska J., Wichniak A., Urbańska A., Mierzejewski P. *Assessment of dim light melatonin onset based on plasma and saliva samples*. *Chronobiol. Int.*, **2022**, 39, 625-635, (IF<sub>2020</sub> = 2,877; punktacja MNiSW=100)

Wydział

Farmaceutyczny

Katedra

Technologii

Postaci Leku

i Biofarmacji

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12) 62 05 600

fax: +48(12) 62 05 619

tpl@farmacja.cm-uj.krakow.pl



Dane naukometryczne trzech publikacji:

łączny *Impact Factor*: 14,225

łączna punktacja MNIe: 340

Recenzowana rozprawa doktorska zrealizowana została w ramach II edycji programu MNIeSW „Doktorat wdrożeniowy” (ze wsparciem finansowym MNIeSW – nr 0052/DW/2018). Jest dokumentem zawierającym, oprócz kserokopii ww. publikacji i pisemnych oświadczeń współautorów, rozdziały dotyczące celu i założeń prac doświadczalnych, charakteryzujące zakres badań oraz wyniki z uwzględnieniem uzasadnienia podjętej tematyki badawczej, zestawienie piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis skrótów, a także charakterystykę aktywności naukowej Doktoranta. Oświadczenia współautorów opublikowanych prac uwzględniają udział w opracowaniu koncepcji badań, w ich wykonaniu oraz przygotowaniu publikacji. Analiza powyższych danych wskazuje na wiodącą rolę Doktoranta w przeprowadzanych badaniach oraz w opracowaniu publikacji. Jest pierwszym autorem zbioru 3 publikacji oraz drugim autorem publikacji związanej tematycznie z rozprawą doktorską.

### **Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej**

Jak wspomniałam powyżej, Ustawa *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* dopuszcza przedstawienie spójnego tematycznie cyklu publikacji. Biorąc pod uwagę wysoką jakość czasopism, w których zostały opublikowane po recenzjach wyniki badań, w niniejszej recenzji zwrócę przede wszystkim uwagę na spójność tematyczną wynikającą z analizy zawartości poszczególnych publikacji.

Magister Arkadiusz Hejduk założył rozwiązanie istotnego problemu, tj. jak wynika z tytułu rozprawy doktorskiej, opracowania systemu do podania minitabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (OMDT) zawierających melatoninę, umożliwiającego przyjmowanie preparatu w różnych dawkach, co wpisuje się w ogólne założenia projektowania postaci leku skoncentrowane na pacjencie. Po lekturze przedstawionych publikacji muszę stwierdzić, że tytuł pracy został zredagowany „na wyrost”. Doktorant opracował minitabletki, ale propozycja dozownika oparta jest na przeglądzie piśmiennictwa, co było tematem publikacji 3. „*Dispensing of minitablets – has the problem been resolved?*”. Treść tej publikacji jest bardzo interesująca. Doktorant wraz z współautorami usystematyzował ocenę, biorąc pod uwagę aktualne możliwości stosowania minitabletek, a więc m.in. dozowniki manualne i

automatyczne, jak również opakowania, tj. saszetki i blistry. Ciekawa jest analiza porównawcza dozowników, gdyż uwzględnia konstrukcję, łatwość użycia, stopień skomplikowania systemów elektronicznych, a także aspekty ekonomiczne. Na tej podstawie Doktorant wskazał jako najbardziej odpowiedni dla minitabletek dozownik IQ-dose (SGH-Healthcaring), pomimo, że zdarza się w niektórych przypadkach uwolnienie z dozownika dwóch minitabletek w miejsce jednej. Zarówno w opisie tej publikacji, jak i we wniosku nr.4 Doktorant sugeruje modyfikację tego urządzenia, polegającą na dostosowaniu średnicy gniazd do średnicy minitabletek. W pkt. 3.6. rozprawy doktorskiej podkreśla, że dozownik taki „po przeprowadzeniu koniecznej technicznej modyfikacji będzie mógł być zarejestrowany jako tzw. wskazany (referenced) wyrób medyczny w dossier opracowanego produktu leczniczego”. Przytoczone sformułowanie jednoznacznie wskazuje, że urządzenie to nie zostało zmodyfikowane, opracowane i sprawdzone na przykładzie wytworzonych ODMT, natomiast będzie prawdopodobnie przedmiotem dalszych badań. Pragnę w tym miejscu raz jeszcze podkreślić, że powyższa uwaga dotycząca w moim odczuciu niezbyt dobrze sformułowanego tytułu rozprawy doktorskiej, w żaden sposób nie umniejsza wartości rozprawy doktorskiej.

#### *Uzasadnienie problematyki badawczej.*

Zróznicowanie populacji chorych, zarówno w grupie pediatrycznej, jak i geriatrycznej, brak produktów leczniczych wytwarzanych w kilku dawkach dostosowanych do m.in. wieku i masy ciała pacjenta, stanowi przyczynę wzrastającej liczby problemów farmakoterapii. Zmieniające się z wiekiem procesy wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania mają wpływ na farmakokinetykę leku. Dobór więc formy leku i odpowiedniej dawki leku ma zasadnicze znaczenie dla efektywności i bezpieczeństwa działania substancji leczniczej. Zatem jakość, definiowana już przez Platona jako „pewien stopień doskonałości” leży w sferze szczególnego zainteresowania technologów.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska wpisuje się w aktualny nurt badań udoskonalania właściwości stałych postaci leku poprzez projektowanie formułacji i ich wytwarzanie zgodnie z założeniami jakości przez projekt (*Quality by Design*).

W założeniach badań dotyczących opracowania minitabletek (**publikacja 1** „*Impact of co-processed excipient particles solidity and circularity on critical quality attributes of orodispersible minitablets.*”, **publikacja 2** „*Implementing the Design of Experiments (DoE) Concept into the Development Phase of Orodispersible Minitablets (ODMTs) Containing Melatonin.*” uwzględniono zakres prac doświadczalnych obejmujący:

- wpływ właściwości złożonych substancji pomocniczych na krytyczne atrybuty jakości minitabletek,
- opracowanie i optymalizację wytwarzania minitabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w oparciu o statystyczną ocenę wpływu składników formulacji, a więc krytycznych atrybutów materiału (*Critical Material Attributes - CMAs*) oraz krytycznych zmiennych procesowych (*Critical Proces Parameters - CPPs*) na krytyczne cechy jakości produktu (*Critical Quality Attributes - CQAs*).

Doktorant w planie badawczym dokonał słusznych założeń dotyczących parametrów, jakie powinny spełniać tabletki ODMT z melatoniną. W przypadku rozwoju tego rodzaju tabletek o maksymalnej średnicy do 3 mm, wytwarzanych metodą bezpośredniego tabletkowania, a więc należąca do I klasy MCS (*Manufacturing Classification System*), istotnymi są m.in. właściwości fizykochemiczne zarówno substancji czynnej jak i substancji pomocniczych. Wybór docelowej technologii sporządzania ODMT oparty jest na stopniowym definiowaniu technologii sporządzania podczas rozwoju postaci leku, a następnie zoptymalizowaniu jej przebiegu. Tabletkowanie bezpośrednie jest preferowaną metodą sporządzania tabletek, gdyż ograniczona jest liczba koniecznych do użycia urządzeń technologicznych, krótszy czas wytwarzania, zmniejszone mogą być również jego koszty. Jednak tabletkowanie bezpośrednie w największym stopniu zależy od charakterystyki cząstek substancji czynnej takich jak kształt, wielkość oraz ich rozkład. W przypadku planowanych tabletek o średnicy 2 mm homogenność oraz właściwości reologiczne masy tabletkowej są szczególnie ważne (publikacja 1). Pragnę w tym miejscu podkreślić wyczerpujący zakres badań preformulacyjnych, wykonanych przez Doktoranta. Wobec dostępności wielu rodzajów złożonych substancji pomocniczych, uzyskiwanych m.in. w procesach suszenia rozpyłowego, granulacji topliwej, mielenia, koprecypitacji, Doktorant do badań wstępnych użył dwunastu złożonych substancji pomocniczych (*Co-Processed Excipients - CPE*). Z wyjątkiem substancji złożonej GalenIQ™ 721 wszystkie zawierały mannitol, charakteryzujący się dużą ściśliwością podczas kompresji oraz właściwościami smakowymi. Substancje te różniły się m.in. właściwościami morfologicznymi, powierzchnią właściwą, a także właściwościami reologicznymi. W oparciu o badania właściwości proszków zgodnie z wymaganiami *Ph.Eur. 2017* oraz stosując także inne nowoczesne metody tj. statycznego rozpraszania światła laserowego, automatycznego obrazowania mikroskopowego, skaningowej mikroskopii elektronowej, Doktorant wyselekcjonował początkowo sześć rodzajów CPE. Po analizie mieszanin z niemikronizowaną i mikronizowaną melatoniną zredukował ich liczbę do trzech (SmartEx QD-50, GalenIQ 721, Granfiller-D215). Sporządził minitabletki zawierające 0,5 mg

melatoniny, 5,31 mg złożonej substancji pomocniczej oraz 0,18 mg stearynianu magnezu jako substancji poślizgowej. Biorąc pod uwagę wyniki badań jednolitości masy tabletek ( $6,02 \pm 0,20$ ), jednolitość zawartości melatoniny ( $102,7 \pm 0,6$ ), czasu rozpadu (10,3 s) oraz ilość uwolnionej melatoniny po 15 min. ( $99,0 \pm 5,90$ ), określił jako najbardziej uzasadnione, zastosowanie do wytwarzania ODMT nowej złożonej substancji pomocniczej, tj. Granffiler-D215 oraz melatoniny w formie zmikronizowanej. Różnice w wynikach badań trzech rodzajów minitabletek dotyczących czasu rozpadu i uwalniania melatoniny uzasadnił, w sposób logiczny, właściwościami składników tworzącymi złożone substancje pomocnicze.

Wyniki powyższych badań stanowiły podstawę wdrożenia koncepcji *QbD* (*Quality by Design*) do procesu opracowania ODMT (publikacja nr 2). Zdefiniowano krytyczne atrybuty jakości (*CQAs*), by móc określić wpływ na nie krytycznych parametrów procesu (*CPPs*). Cechy te muszą mieścić się w określonych granicach, by otrzymać produkt o najwyższej jakości. Wzajemne zależności pomiędzy właściwościami produktu, parametrami procesu i właściwościami składników formulacji można ustalić za pomocą dobrze zaplanowanych i realizowanych prac doświadczalnych. Do optymalizacji wytwarzania ODMT z mikronizowaną melatoniną Doktorant zastosował planowanie eksperymentów *DoE* (*Design of Experiments*), korzystając z przesiewowego planu Placketta-Burmana. Zarówno siła kompresji głównej oraz prędkość obrotowa stołu tabletkarki miały wpływ na odporność minitabletek na zginięcie i ich czas rozpadu. Uwzględniając również liczbę użytych w procesie tabletkowania kompletów stempli, Doktorant zastosował plany czynnikiowe: pełny typu  $3^2$  oraz frakcyjny typu  $3^{(3-1)}$ . Opracowane na tej podstawie modele matematyczne posłużyły do zdefiniowania przestrzeni projektowej (*Design Space*), zapewniającej uzyskanie produktu odpowiedniej jakości. W związku z tym konieczne jest zazwyczaj ograniczenie zmienności procesów technologicznych. W finalnej ocenie wyeliminowano jako zmienną stemple wielokrotne, tj. z różną liczbą końcówek prasujących, ze względu na brak istotnego wpływu na parametry ODMT. Dane pozyskane z fazy projektowej posłużyły wyznaczeniu kryteriów akceptacji. Dobrze przeprowadzone eksperymenty w oparciu o plany czynnikiowe i ich wyniki dały podstawę Doktorantowi do wyznaczenia charakterystyki procesu, tj. siły kompresji w granicach od 8,5 – 14,0 kN, prędkości obrotowej stołu tabletkarki 13-23 rpm. Wyniki te zgodne są z założeniami *QbD*, co oznacza, że skład postaci leku jak i parametry procesu technologicznego nie powinny być sztywno ustalone, lecz powinny umożliwiać dokonywanie zmian w odpowiednich zakresach, bez negatywnego wpływu na jakość produktu. W ten sposób Doktorant uzyskał minitabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej o dobrej odporności mechanicznej (odporność na zginięcie 10-14 N, czas rozpadu 10-20 s).

Warunkiem podejmowania prac o charakterze technologicznym jest dostępność urządzeń technologicznych i aparatury badawczej. Taką możliwość miał Doktorant w firmie LEK-AM Sp. z o.o. (wspierającej omawiany doktorat wdrożeniowy – opiekun pomocniczy mgr Agnieszka Urbańska), dzięki czemu zostały dodatkowo wykonane, zgodnie z określoną przez Doktoranta przestrzenią projektową, dwie serie pilotażowe. Wyniki tych badań potwierdzają słuszność przeprowadzenia całego zakresu prac doświadczalnych, a wyznaczone parametry okazały się bezpieczne podczas trwania procesu, zaś produkt w formie OMDT charakteryzował się odpowiednią jakością. Tym samym spełnione zostały przesłanki dotyczące doktoratu wdrożeniowego.

W mojej ocenie rozprawa doktorska mgr. Arkadiusza Hejduka stanowi przemyślane rozwiązanie szeregu problemów badawczych w oparciu o prawidłowo sformułowane cele cząstkowe. Doceniam Jego umiejętność pogłębionej interpretacji wyników prac doświadczalnych, a także dyskusji wyników badań we wszystkich przedłożonych do oceny publikacjach. Bardzo wysoko oceniam znaczenie tych wielokierunkowych badań podjętych przez Doktoranta pod kierunkiem prof. dr hab. Janiny Lulek. Mam bowiem przyjemność recenzować drugą pracę doktorską, w której wykorzystano koncepcję *QbD* w projektowaniu postaci leku, wykonaną w zespole prof. dr hab. Janiny Lulek.

Po lekturze rozprawy doktorskiej nasuwają mi się następujące pytania, wynikające z zainteresowania tą problematyką.

- Na jakiej podstawie stwierdzono, że siła zgniotu głównego, prędkość tabletkowania oraz liczba stempli tj. końcówek prasujących minitabletki w obrębie stempla są parametrami krytycznymi procesu? W badaniu przesiewowym wpływ ten był nieistotny.
- Dlaczego twardość minitabletek prasowanych siłą 2 kN była wyższa niż twardość tabletek wytworzonych w ramach optymalizacji procesu przy sile zgniotu 6 kN? (tab. VII i VIII – wyniki z pomiarów przy użyciu twardościomierza Erweka).
- Dlaczego przyjęto wartość ścieralności 0,5% jako kryterium akceptacji?
- Biorąc pod uwagę parametry trzech wybranych złożonych substancji pomocniczych (tab. 5. publikacja nr.1), Granfiller-D 215 charakteryzuje się gorszymi właściwościami niż SmartEx Qd-50 i GalenIQ 721. Jednak po badaniach dwuskładnikowych z melatoniną został wytypowany do finalnej formulacji. W jaki sposób oddziaływanie substancji czynnej wpływało na właściwości złożonej substancji Granfiller-D215?

Doktorant rozwijał swoje zainteresowania także w kierunku możliwości precyzyjnego ustalania dawki melatoniny dla pacjenta w terapii zaburzenia snu. Wyniki badań zawarte w

publikacji nr 4 wskazują, że proponowana metoda chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas może służyć do oznaczania stężenia melatoniny w ślinie lub osoczu, a jej szczególną zaletą jest wysoka czułość. Krótki czas analizy sprzyja też możliwości oceny kontroli w warunkach domowych wzrostu wydzielania melatoniny w ciemności (DLMO). Uczestnictwo Doktoranta w badaniach realizowanych przez zespoły Katedry Farmakologii i Fiziologii Układu Nerwowego (IPIN) oraz Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie stanowiło zapewne nowe doświadczenie, niezwykle istotne w podejściu do projektowania form leków. Fakt, że Doktorant jest drugim autorem publikacji, a także współautorem zgłoszenia patentowego świadczy o Jego zaangażowaniu w przeprowadzone badania kliniczne. W mojej opinii, publikacja ta mogłaby zostać włączona w cykl spójnych merytorycznie artykułów, a nie rozważana tylko jako związana tematycznie.

Do najważniejszych walorów przedłożonej mi do oceny rozprawy doktorskiej zaliczam:

- aktualność i istotność problematyki badawczej,
- wykorzystanie nowoczesnych metod planowania prac eksperymentalnych (*DoE*) umożliwiających poznanie wpływu zmiennych na atrybuty jakości produktu leczniczego oraz określenie wzajemnych relacji między nimi,
- opracowanie tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODMT) z melatoniną o średnicy 2 mm i zawartości substancji czynnej 0,5 mg.

Dużą wartość przypisuję także opracowaniu metody badania stężenia melatoniny, która pośrednio może mieć istotne znaczenie dla celów terapeutycznych.

Pragnę raz jeszcze podkreślić fakt wielokierunkowego ujęcia badań przez Doktoranta, wiążącego się z koniecznością pogłębienia wiedzy, także w obszarze technik analitycznych oraz oceny jakości postaci leku.

### **Język i formalna strona rozprawy doktorskiej**

Moją uwagę zwróciła również forma opisu realizowanych badań w dokumencie, przygotowanym w języku polskim. Nie często zdarza się taka dokładność terminologii, jak w tym przypadku i bardzo poprawny styl. W tym zakresie miałabym jedynie bardzo drobne uwagi, które w żadnym stopniu nie wpływają na moją bardzo dobrą ocenę rozprawy doktorskiej (np. niezbyt poprawna forma „**wydozowanie** MT”, cechy „**jakościowe**”, „**minitabletki uwolnily**” najwięcej substancji...). Całość dokumentacji została przygotowana z dużą starannością.

Dorobek naukowy mgr Arkadiusza Hejduka nie ogranicza się do ocenianych 4 publikacji. Oprócz nich Doktorant jest współautorem 4 publikacji oryginalnych i 9 streszczeń konferencyjnych. Łączny współczynnik oddziaływania *IF* w tym zakresie wynosi **12,154**, punktacja MNIe **370**. Ponadto jest współautorem dwóch patentów dotyczących mesalanu imatinibu, jednego dotyczącego kwasu nikotynowego oraz jednego patentu dotyczącego preparatu wspomagającego leczenie ortopedyczne.

#### **Podsumowanie**

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska **mgr Arkadiusza Hejduka** pt. **„Opracowanie systemu terapeutycznego do podawania zróżnicowanej dawki melatoniny w postaci minitabletek o natychmiastowym uwalnianiu”**, wykonana pod kierunkiem pani prof. dr hab. Janiny Lulek stanowi oryginalne, bardzo wartościowe opracowanie. Przedstawione wyniki badań w trzech spójnych merytorycznie publikacjach opublikowanych w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania (*IF* - **14,225**, pkt MNIe **340**), charakteryzują się walorami naukowo-poznawczymi jak i praktycznymi. Doktorant przeprowadził wiele praco- i czasochłonnych badań oraz analiz, których nowatorskim osiągnięciem jest opracowanie minitabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODMTs) zawierających melatoninę. Forma ta stwarza możliwość multiplikowania liczby jednostek leku, w celu zaproponowania pacjentowi odpowiedniej dawki leku.

Ustawowe wymogi *Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (tekst jedn. Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) stawiane rozprawom doktorskim zostały osiągnięte. Na tej podstawie zwracam się do Rady Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z wnioskiem o przyjęcie rozprawy doktorskiej pt. „Opracowanie systemu terapeutycznego do podawania zróżnicowanej dawki melatoniny w postaci minitabletek o natychmiastowym uwalnianiu” przygotowaną przez pana mgr Arkadiusza Hejduka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej, w załączeniu składam wniosek o jej **wyróżnienie**.

Kierownik  
Katedry i Zakładu Technologii  
Postaci Leku i Biofarmacji CM U.  
*Renata Jachowicz*  
Prof. dr hab. Renata Jachowicz