



dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Borowska 211a; 50-556 Wrocław

tel. (71) 784 03 24, faks (71) 784 03 17

bozena.karolewicz@umw.edu.pl

Wrocław, 28 września 2022 r.

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr farm. Arkadiusza Hejduka, realizowanej w ramach II edycji programu MNiSW „Doktorat wdrożeniowy”

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

wykonanej pod kierunkiem naukowym promotora prof. dr hab. Janiny Lulek w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz opiekuna pomocniczego mgr Agnieszki Urbańskiej z P.FLEK-AM Sp. z o.o.

Doktorat wdrożeniowy to program Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, którego założeniem jest wypracowanie rozwiązań w perspektywie skutkujących wdrożeniem i komercjalizacją otrzymanych wyników badań w praktyce gospodarczej. Zaproponowane przez Mgr Arkadiusza Hejduka do oceny w ramach doktoratu wdrożeniowego opracowanie na etapie prac formulacyjnych stałych postaci leku minitabletek wraz z systemem ich dozowania, form optymalnych z punktu widzenia spersonalizowanego dawkowania w populacji pacjentów pediatrycznych, geriatrycznych i pacjentów z problemem dysfagii, kolejno otrzymanie serii produktu w skali laboratoryjnej oraz optymalizacja i skalowanie procesu dla serii produktu w skali komercyjnej, wpisuje się w założenia ww. programu z perspektywą wdrożenia i finalnie komercjalizacji rozwiązania, wskazując na aplikacyjny charakter prowadzonych badań.

W zaprezentowanym w rozprawie cyklu 3 spójnych tematycznie publikacji (1 przeglądowej i 2 oryginalnych), Doktorant, jako cel główny wskazuje opracowanie systemu do podawania zróżnicowanej dawki melatoniny w postaci minitabletek o natychmiastowym uwalnianiu, mogącego znaleźć zastosowanie w spersonalizowanej terapii zaburzeń snu m.in. u pacjentów pediatrycznych. Składowe elementy projektowanego systemu stanowiły: postać minitabletki z melatoniną w dawce 0,5 mg i średnicy 2 mm, rozpadająca się w jamie ustnej, spełniająca wymagania rejestracyjne, kolejno dozownik umożliwiający precyzyjne dozowanie minita-

bletek oraz metoda diagnostyczna pozwalająca na ustalenie indywidualnej dawki terapeutycznej leku na podstawie wyznaczonego początkowego wzrostu wydzielania melatoniny w ciemności (DLMO). Realizacji celu Doktorant podjął się w 3 etapach obejmujących:

- opracowanie składu i technologii wytwarzania minitabletek rozpadających się w jamie ustnej, zawierających po 0,5 mg melatoniny z wykorzystaniem w badaniach preformulacyjnych zaawansowanej analizy morfologii cząstek substancji aktywnej i złożonych substancji pomocniczych oraz w fazie technologicznej – narzędzi statystycznych (DoE i elementy QbD) prowadzących do wyznaczenia przestrzeni projektowej (DS) dla wybranych krytycznych parametrów procesowych wpływających na wartości wybranych krytycznych cech jakościowych opracowywanego produktu,
- wybór dostępnego na rynku bądź wykonanie prototypu dozownika dla opracowanych minitabletek, którego konstrukcja zapewni możliwość podawania indywidualnych dawek melatoniny,
- ocenę metody diagnostycznej wyznaczania biomarkera DLMO opartej na badaniach stężenia melatoniny endogennej w próbkach śliny.

Biorąc pod uwagę założone cele, jakie postawił sobie Doktorant, należy uznać, iż w przedstawionej do oceny rozprawie, zostały one zrealizowane w pełni.

W pierwszej publikacji doświadczalnej Doktorant podjął się opracowania składu formułacji minitabletek o natychmiastowym uwalnianiu, docelowo najkorzystniejszego dla finalnego profilu jakościowego opracowanego produktu z melatoniną. Wykorzystując ocenę szeregu właściwości fizykochemicznych tj.: analiza rozmiaru i rozkładu wielkości cząstek oraz powierzchni właściwej; badania morfologii; parametrów reologicznych, wytypowanych 12 złożonych substancji pomocniczych i 2 form, zmikronizowanej i niezmikronizowanej API, Doktorant dokonał podziału parametrów morfologicznych, na te które wpływają na zdolność proszków do tworzenia homogennych mieszanin oraz, na te które wpływają na sypkość proszków. Proponowane podejście pozwoliło na klasyfikację każdego z surowców pod względem jego dominujących właściwości do jednej z wymienionych grup i wybór kolejno 6 z nich do sporządzenia mieszanin binarnych z 2 formami API oraz wytypowanie składów jakościowo-ilościowych formułacji to wytworzenia minitabletek w skali laboratoryjnej i finalnie oceny ich parametrów farmaceutycznych. Planowanie badań przez Doktoranta i wykorzystanie zaawansowanej analizy właściwości składowych formułacji do opracowania finalnego składu ODMT świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta i kompleksowym podejściu do zagadnień opracowania technologii szybko rozpadających się w jamie ustnej form stałych. Co cenne, zastosowane w pracy podejście do selekcji surowców może zostać wykorzystane do opracowania z ich

wykorzystaniem kolejnych postaci ODMT z innymi substancjami czynnymi, co czyni proponowane rozwiązanie modelowym.

W kolejnej publikacji 2. wykorzystując koncepcję planowania eksperymentów (DoE) prowadzono optymalizację procesu wytwarzania minitabletek z melatoniną, dokonując statystycznej oceny wpływu składników formulacji i krytycznych zmiennych procesowych na cechy jakościowe produktu. Zastosowane w ocenie statystyczne narzędzia tj.: plan eliminacyjny Placketta-Burmana (analiza siły efektów), plan czynnikowy pełny typu 3^2 oraz plan czynnikowy frakcyjny typu $3^{(3-1)}$ pozwoliły na opracowanie modeli matematycznych opisujących zależność odporności na zgniatanie oraz czasu rozpadu minitabletek od krytycznych parametrów procesowych (siły kompresji głównej i prędkości obrotowej stołu tabletkarki). Modele finalnie posłużyły do wyznaczenia tzw. przestrzeni projektowej (DS) opisującej zakres wpływu zdefiniowanych parametrów procesowych na krytyczne cechy jakościowe minitabletek. Ich wykorzystanie potwierdziło aplikacyjny charakter projektowanych badań i umożliwiło przeprowadzenie procesu produkcyjnego w skali przemysłowej, skutkując otrzymaniem serii pilotażowej produktu ODMT o oczekiwanych krytycznych cechach jakościowych.

W pracy przeglądowej z cyklu przedstawionego do oceny mgr Arkadiusz Hejduk przeanalizował dane z piśmiennictwa odnośnie dostępnych rozwiązań, umożliwiających dozowanie minitabletek, charakteryzując ich cechy funkcjonalne i wskazując na te atrybuty dozowników, które wymagają dalszych modyfikacji. Takie podejście pozwoliło na sformułowanie wniosku odnośnie konstrukcji dyspensera dla opracowanych minitabletek z melatoniną w dawce od 0,5-5 mg, którego konstrukcja umożliwiałaby dokładne i precyzyjne ich dozowanie, wskazując na typ dozownika, który po niewielkiej modyfikacji jednego z jego elementów może stanowić rozwiązanie istotnego problemu spersonalizowanego podawania leku.

Wskazywana w omówieniu pracy związanej z tematyką rozprawy, ocena parametru początkowego wzrostu wydzielania melatoniny w ciemności (DLMO) jako metoda diagnostyczna uzupełniająca w sposób kompleksowy wyczerpuje podejście do określenia indywidualnej dawki podawanej endogennej melatoniny, stanowiąc cenne narzędzie do oceny biomarkera DLMO w ślinie pacjenta i w konsekwencji ustalenia właściwej dawki oraz optymalnego momentu podania ODMT z melatoniną w spersonalizowanej terapii.

Na uwagę w prowadzonych badaniach zasługuje wykorzystanie przez Doktoranta zaawansowanej metodologii badań analitycznych i narzędzi statystycznych (DoE). W pracy badawczej wykorzystano nowoczesne techniki analityczne: metodę statycznego rozpraszania światła laserowego dla określenia rozmiaru cząstek, rozkładu ich wielkości oraz powierzchni właściwej; metody mikroskopowe oparte na automatycznym obrazowaniu mikroskopowym

oraz skaningową mikroskopię elektronową dla oceny morfologii API i surowców oraz ich struktury oraz szeroko stosowane w pracach preformulacyjnych metody oceny parametrów reologicznych opracowywanych formulacji.

Przedstawione na zakończenie dysertacji wnioski i perspektywy, w sposób przejrzysty uzasadniają zaprojektowany schemat badań i dobór metod w ocenie formulacji i doborze parametrów procesowych, zapewniających wytwarzania ODMT o oczekiwanych cechach jakościowych. W tej części Doktorant przedstawił 6 wniosków końcowych, które wyczerpują wskazane cele i założenia rozprawy. O dojrzałości naukowej Doktoranta i aplikacyjności opracowanego rozwiązania świadczą zamieszczone w tej części perspektywy poświadczające, iż opracowana technologia oraz skład jakościowo-ilościowy produktu pozwoliły na otrzymanie dwóch serii MT w skali komercyjnej, dla których uzyskano pozytywne wstępne wyniki oceny trwałości, co pozwala kolejno na ich ocenę w badaniach klinicznych (biorównoważności), celem przygotowania pełnej dokumentacji rejestracyjnej produktu. Dodatkowo Doktorant wskazuje na możliwą modyfikację istniejącego dozownika dla opracowanych minitabletek w połączeniu z wykorzystaniem opracowanej metody analitycznej do określania indywidualnej dawki substancji czynnej. Załączona w dysertacji lista pozycji aktualnego piśmiennictwa, świadczy o znajomości i gruntownej analizie podjętej tematyki w świetle najnowszych doniesień literaturowych.

Uzyskane przez Doktoranta wyniki badań zostały przedstawione w 2 publikacjach oryginalnych z zakresu nauk farmaceutycznych oraz 1 pracy przeglądowej, opublikowanych w latach 2021-2022, wszystkich znajdujących się w kwartyle Q1 i Q2, o sumarycznym współczynniku wpływu cyklu *Impact Factor* równym 14,255 (punktacja MNiSW 340 pkt.). W przedstawionych do cyklu 3 pracach mgr Arkadiusz Hejduk jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym, a załączone oświadczenia współautorów o udziale Doktoranta w postawianiu tych publikacji, potwierdzają jej znaczący wkład w planowanie, wykonanie badań oraz opis i interpretację otrzymanych danych doświadczalnych. O kompleksowym przygotowaniu Doktoranta do podejmowanej tematyki badań świadczy również Jego udział w manuskrypcie pt. „*Assessment of dim light melatonin onset based on plasma and saliva samples*”, opublikowanym w 2022 r. i powiązany z tematyką rozprawy doktorskiej, a dotyczącym klinicznej oceny rozwiązania. Całkowity dorobek Doktoranta obejmuje 6 publikacji oryginalnych, 1 pracę przeglądową, 9 komunikatów i wystąpień zjazdowych, 4 patenty i 6 zgłoszeń patentowych, osiągnięć z zakresu technologii postaci leku, co potwierdza dojrzałość naukową i doświadczenie w patentowaniu nowych rozwiązań i technologii.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę Doktoranta na aspekt użytego w tytule pracy pojęcia „system terapeutyczny”, które uważam niestety za zbyt daleko idące „system terapeutyczny to urządzenie lub postać leku dozująca substancję leczniczą do krwiobiegu, z określoną szybkością przez określony czas”, a w przypadku przedstawionej do oceny pracy mamy sytuację opracowania i wskazania dozownika dla formułacji leku rozwiązującego problem dawkowania, a nie systemu gwarantującego kompleksowe dostarczanie leku, właściwie było użycie sformułowania „system dozowania leku” (tzw. *multidose drug dispensing system*). Z ciekawości recenzenta chciałabym zapytać Doktoranta o zagadnienia:

- Jak widzi Pan realizację modyfikacji urządzenia do dozowania minitabletek IQ- dose, czy będzie to projekt w porozumieniu z firmą SGH-Healting?
- Jakie opakowanie bezpośrednio zaproponowałby Pan dla proponowanego produktu ODMT z melatoniną?

Wnioski i konkluzja końcowa

Podsumowując, do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy zaliczam:

- istotność i aktualność wybranej tematyki opracowania postaci leku spełniającej wymagania elastycznego dawkowania substancji czynnej, dostosowanego do potrzeb pacjentów,
- zaproponowanie zaawansowanej analizy morfologicznej techniką automatycznego obrazowania mikroskopowego jako narzędzia doboru substancji pomocniczych i API w technologii ODMT,
- zaproponowanie składu jakościowo-ilościowego 2 serii produktu minitabletek z melatoniną spełniających akceptowalne, krytyczne cechy jakościowe,
- wykorzystanie metodyki DoE w optymalizacji procesu wytwarzania minitabletek i wyznaczania punktów krytycznych procesu,
- kompleksowe podejście do projektowania postaci leku od wyboru składowych poprzez opracowanie składu, dobór parametrów procesu wytwarzania i sposobu dozowania po dobór indywidualnej dawki,
- potencjał aplikacyjny opracowanego rozwiązania.

Na zakończenie chciałabym podkreślić, iż zaprezentowany w dysertacji problem naukowy, interdyscyplinarne podejście i analiza wyników stanowią o wysokiej wartości poznawczej i porządkującej dostępną wiedzę zarówno w obszarze projektowania i technologii wytwarzania postaci minitabletek, jak i dawkowania i doboru dawki substancji, nie pozostającej bez wpływu na aspekt praktyczny poruszanej problematyki stosowania tych produktów leczniczych. W mojej opinii praca wychodzi naprzeciw stawianym oczekiwaniom, iż prowadzone

prace naukowe pozwolą na większe zrozumienie procesu opracowania postaci leku i tym samym przełożą się w pracach preformulacyjnych na wybór jako składowych formulacji surowców o najbardziej optymalnych właściwościach i korzystnie na taki dobór parametrów procesowych, aby wytwarzany produkt spełniał akceptowalne, krytyczne cechy jakościowe.

Podsumowując oceniana rozprawa doktorska mgr Arkadiusza Hejduka pt. „Opracowanie systemu terapeutycznego do podawania zróżnicowanej dawki melatoniny w postaci minitabletek o natychmiastowym uwalnianiu” stanowi oryginalne opracowanie naukowe, a rozwiązywane problemy badawcze są innowacyjne i aplikacyjne. Na podkreślenie zasługuje znaczenie uzyskanych wyników badań dla rozwoju prac badawczych ukierunkowanych na rozwój stałych postaci leku dla szczególnych populacji pacjentów tj. pacjenci pediatryczni, geriatryczni, pacjenci z problemami połykania. W mojej opinii praca wychodzi naprzeciw stawianym oczekiwaniom, iż opracowane technologie elastycznego dozowania leku będą stanowić podstawę opracowania i komercjalizacji nowych rozwiązań dla substancji czynnych w postaci form stałych, dostosowanych do szczególnych potrzeb pacjenta, stanowiąc rozwiązania skutkujące postępowaniem w farmakoterapii. Przedstawiona rozprawa spełnia wymagania określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym wnioskuję do Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Arkadiusza Hejduka do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Jednocześnie korzystając z przysługującego recenzentowi prawa wnioskuję do Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA ZAKŁAD
TECHNOLOGII POSTACI LEKU
Wrocław

dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni