

August 31st, 2022

EVALUATION of Ph.D. THESIS
By ARKADIUSZ HEJDUK

Entitled

“Opracowanie systemu terapeutycznego do podawania zróżnicowanej dawki melatoniny w postaci minitabletek o natychmiastowym uwalnianiu”

Promotor rozprawy: prof. dr hab. n. farm. Janina Lulek (UMP) Opiekun pomocniczy: mgr Agnieszka Urbańska (P.F.LEK-AM Sp. z o.o.)

Significance of the Research

Melatonin has been shown to have a hypnotic action in animals and humans, and there has been considerable recent interest in the therapeutic potential of melatonin and its analogues as hypnotics and as agents for restoring circadian rhythms, disturbed by jet-lag, shiftwork, and aging. The physiological actions of melatonin in regulating seasonal and circadian rhythms are thought to be mediated through a family of specific, high affinity, and G-protein- coupled cell membrane receptors. One of its main uses is insomnia treatment, particularly among the elderly, with up to 50% of people over the age of 65 reporting trouble sleeping. Night time insomnia is associated with increased daytime sleepiness, reduced motor and cognitive performance, and reduced productivity in the workplace and is an important cause of industrial and road traffic accidents. Current hypnotic drugs are recommended only for short-term treatment of insomnia, but concerns about “hangover” effects and problems upon withdrawal persist. Many people with occasional sleep problems resort to self-medication and over-the-counter sales of medicines for sleep problems are increasing rapidly. The administration of exogenous melatonin is effected via different formulations, but at present, the most studied is the oral route. Also, there are different dosages of melatonin. Due to its pharmacokinetic characteristics, it is necessary to maintain melatonin’s concentration for a long time to imitate its physiological release, especially for insomnia treatment. To this end, prolonged-release formulations of melatonin have been developed covering the entire night cycle and improving sleep disorders. As the toxicology of melatonin’s formulations is concerned, very little is known. However, the acute toxicity of melatonin, as seen in both animal and human studies, is extremely low. Melatonin is traditionally administered orally in immediate and modified release formulations, however it has a poor and variable bioavailability. Apart from *per os* administration, melatonin is currently under research

with respect to other routes of administration, such as sublingual, transbuccal/transmucosal, and intranasal for topical and systemic exposure, injectables (intravenous, i.v. bolus infusion, intramuscular, subcutaneous, and implant), topical preparations, and transdermal patches.

Dose strength of this and other drugs should be selected based on a patient's age, condition, body weight and disease state. There is a significant move in the pharmaceutical arena towards considering personalized medicine for many drugs which also includes melatonin. Attractive dosage forms for such therapeutic regimens include orodispersible films, tablets and minitables. Uncoated minitables have already been successfully introduced in several clinical trials. The first published papers and patents on mini-tablets (microtablets) appeared in the 1960s and to this day are defined as a drug form with a diameter equal to or below 4mm-the usual range being 2-3 mm. These also tend to be film-coated and include both bimodal and pulsatile release systems as well as mucoadhesive and floating usually targeted at gastrointestinal tract absorption. Orally disintegrating minitables have also been introduced around 2011 and belong to a unique class of uncoated minitables. These contain rapidly dissolving diluents, superdisintegrants and a specialized manufacturing process which ensures that the disintegration time is below 15 seconds without water intake. This particular type of tablet is very useful for use in geriatric as well as pediatric patient populations. The issue often is that swallowing is difficult so standard tablets and capsules cannot be administered. Also, it would be useful to be able to personalize medications in these subpopulations of patients.

The Ph.D. of A. Hejduk describes a novel approach to treatment with melatonin of the pediatric population using orodispersible minitables that can be dosed uniquely to each individual pediatric patient in a specialized dispenser. The studies are described and published in three peer-reviewed journals shown below in chronological order of description in the Hejduk Ph.D. thesis:

Hejduk, A., Czajka, S., Lulek, J. Impact of co-processed excipient particles solidity and circularity on critical quality attributes of orodispersible minitables. *Powder Technology* (2021) 387, 494-508.

Hejduk, A., Tezyk, M., Jakubowska, E., Kruger, K., Lulek, J. Implementing the Design of Experiments (DoE) concept into the development phase of orodispersible minitables (ODMTs) containing melatonin. *AAPS PharmSciTech* (2022) 23-30.

Hejduk, A. Lulek, J. Dispensing of minitables- Has the problem been resolved? *Int. J. Pharmaceutics* (2022), 619, 121666.

A fourth publication (see below) is also mentioned but not included as part of the Ph.D. thesis that examines a method of determining levels of melatonin in the saliva of patients, based on LC-MS/MS as an appropriate tool to measure (Dim Light Melanin Onset) DMLO biomarker. This is then used to determine the appropriate melatonin dose and time of dose administration in a personalized therapy regimen for patients.

Dermanowski, M.M., Hejduk, A., Kuczynska, J., Wichniak, A., Urbanska, A., Mierzejewski, P. Assessment of dim light melatonin onset based on plasma and saliva samples. *Chronobiology International* (2022), <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.2016796>.

Part 1. Reference 1 from thesis:

Hejduk, A., Czajka, S., Lulek, J. Impact of co-processed excipient particles solidity and circularity on critical quality attributes of orodispersible minitables. Powder Technology (2021) 387, 494-508.

The objective of this paper was to select the most appropriate co-processed excipients (CPEs) for the production of orodispersible minitables (ODMTs) containing melatonin as an active ingredient. It is already known from the published literature and the experience of the pharmaceutical industry that one has to select that appropriate formulation excipients for tablets that support achievement of critical quality attributes (CQAs) defined as the Quality Target Product Profile (QTPP). This fact is especially relevant with the melatonin ODMTs since they need to have an immediate disintegration on contact with human saliva. According to the FDA the disintegration time has to be shorter than 30 seconds and the European Pharmacopeia has a requirement of less than 180 secs. The ODMTs while having this limit of disintegration time still have to possess adequate hardness and friability that withstand the manufacturing and packaging process and well as patient handling. The thesis reports on 12 initial CPEs that were investigated for morphological attributes including flowability and homogeneity of the powder mixtures. Several techniques were utilized and included laser diffraction method, microscopic automated imaging and flowability tests. In the second part of the experiments, the thesis describes two groups of parameters which influenced homogeneity and flowability of the powdered CPEs. The first group included specific surface area, diameter, convexity and solidity while the second one included circularity, flow angle, flowability, bulk density and Carr index. The data is included in Table 2 (page 501) of the above referenced publication. The author states that for the variables there are no ranges established in the literature and so certain assumptions were made and he established the ranges “according to experience”.

Questions: How were these ranges actually established? Were any of the assumptions made validated against any information obtained for example, from industrial contacts? How sure are you that these ranges are reasonably correct?

Once the ranges of acceptability were established, the thesis author was able to select six of the CPEs to create model powder mixtures which contained in addition, the active melatonin. The active was also divided into two groups of “coarse” and micronized versions. The particle size distribution was reported in the publication in Figure 1. The coarse version provided a wider span from about 10-1000 UNITS?? and the micronized from 0.05 – 10 UNITS??.

Questions: Can you explain the x axis in Figure 1 of the publication? If part of the melatonin particles lie in a smaller diameter range and dissolution is in the end dependent on particle size, what effect will the small diameter micronized melatonin have on data and powder performance?

Following the examination of the six powdered mixtures with the active, the sample size was again down-sized to three final selections of mixture blends to be examined using the compression process. These were the following: Granfiller-D 215, SmartEx QD-50 and Galen IQ 721.

Critical Quality Attributes (CQAs) were assessed of the compressed melatonin ODMTs and it was reported that the best combination was produced by using micronized melatonin and Granfiller-D 215 and these produced the best mixture flowability values along with stable active compound homogeneity and excellent physicochemical attributes. Data is provided in the publication as Table 8.

Questions: It is mentioned in the publication “Introduction” section that the disintegration time requirements vary between the European Pharmacopeia and the FDA guidelines. First of all, do the methods of testing differ in any way between the US and EU or are both identical? Secondly, the author used TWO tests to acquire the data in the publication. One was the method “based on” the EP and the other was non-compendial as described briefly in section 2.2.7 of the publication. Was the EP method described in the paper exactly what is required by the EP or a modification? This was not quite clear from the write up. In either case, what prediction does the author make on which minitables (of the three selected and made using compression with the active) would have passed the specifications in Europe and which would have passed specs as far as the US FDA requirements are concerned?

Dissolution testing was performed using the standard 0.1M HCl to simulate stomach conditions. Since the ODMTs disintegrate quickly in the mouth one would assume that part of the melatonin will be absorbed through buccal /sublingual routes prior to swallowing. Does the author have any idea or can speculate what proportion of the drug may be absorbed in the mouth vs. stomach? Were any dissolution tests performed using artificial saliva as the medium?

Part 2. Reference 2 from thesis:

Hejduk, A., Tezyk, M., Jakubowska, E., Kruger, K., Lulek, J. Implementing the Design of Experiments (DoE) concept into the development phase of orodispersible minitables (ODMTs) containing melatonin. *AAPS PharmSciTech* (2022) 23-30.

This publication addressed using a case study the systematic and successful optimization of ODMTs containing melatonin as the active ingredient in an industrially relevant setting. The optimization of the formulation and the compression process for the ODMTs was done using Quality by Design (QbD) approach together with the application of design of experiments (DoE). In order to find the strongest and most important factors that affect the product critical quality attributes (CQAs) a Plackett-Burmann screening design was adopted. The author reports in the thesis and publication that the strongest factors that influenced the CQAs was the carrier type and particle size of the active hence the selection was made to use micronized melatonin and Granfiller-D 215 for the final formulation.

Questions: Is it not surprising/or is it predictable that the micronized active would yield the best results? Decreasing particle size usually results in increased dissolution and final absorption of drugs and this has been known for a very long time. In the first thesis publication you already had identified Granfiller-D 215 as the best carrier. Please therefore, explain the significance of

the findings obtained in this publication and why was this an important study to conduct and report on? Is this a form of final validation? Clarification is needed.

Will the approach/procedure described in this publication (#2) be useful for other ODMTs and other drugs/compounds as actives? If yes, what will the limitations be if any?

The publication also describes mathematical models that describe relationships between processing variables and attributes such as resistance to crushing and disintegration time of the ODMTs. Based on these models the design space for the melatonin ODMTs was created which ensures their high quality and process robustness. This process is especially relevant for an industrial setting and apparently according to the thesis author this has not been published before in the literature.

Question: Do these mathematical models apply to other ODMTs with melatonin and/or also to other ODMTs with other actives?

Part 3. Reference 3 from thesis:

Hejduk, A. Lulek, J. Dispensing of minitabets- Has the problem been resolved? *Int. J. Pharmaceutics* (2022), 619, 121666.

This third publication deals with a critical review and discussion of ways to incorporate personalized medicine into the therapy of patients with melatonin-containing ODMTs. Indeed the dose strength of this drug in particular and its selection should be based on a patient's individual requirements, body weight and concomitant therapeutic conditions. For ODMTs, due to their small size the dose could be adjusted by providing the patient with a larger (or smaller) number of single tablets at any one dosing time. Melatonin dosing range is wide and can be as little as 0.5 mg and some patients require 10 mg or more. Some require dosing in the middle of the night for breakthrough insomnia and others require assistance with the initial falling to sleep. The tablets would be dispensed as single units which would increase patient compliance and tablet stability (with no crushing, or tablet breaking) or other manipulation. The study discusses options of available devices that could be used to accomplish such a task. The first minitabets dispensers were patented in the 1960s and later by 2010 even automated dispensing systems were designed. Other methods and techniques are also discussed namely, stick packs/sachets, drug reconstitution, dispensing pens, and blister packs. Various conclusions were made of the literature review on these various dispensing options for personalized melatonin therapy and by a large percentage the use of minitabets dispensers seemed the most desirable. Some attributes however, still require optimization and improvements but would be the approach of choice for the ODMTs containing melatonin for personalized therapy.

Questions: a) Since writing the review have you been able to obtain any sample mini tablet dispensers and do any work on seeing if they would work well for your melatonin ODMTs? b) Of the ones you reported on, which would you select based on your observations in the literature? c) You used a set of keywords for the initial search in the databases. Upon reflection, do you feel that you selected all the appropriate keywords? I noticed that “personalized medicine” or “personalized therapy” was not included in your set.

Last questions: a) What main highlights would the author select that he feels made the most novel scientific contribution(s) to the pharmaceutical sciences from his thesis work? b) What if anything would the author have done differently if he was able to do the work again? c) have you followed the citations of your publications-especially the earlier one from 2021? d) also it would be important to share the *positive* reactions of the initial journal reviewers if they felt for example that the work was of high scientific impact.

In summary, A. Hejduk has a thesis which resulted in three peer-reviewed publications and one additional publication of related work to these studies. All were published in relatively high impact journals such as Powder Technology, AAPS PharmSci Tech and International Journal of Pharmaceutics (plus Chronobiology International). The organization of the work in the thesis write-up was very good and the work I believe has significant impact in the industrial pharmaceutical arena and particularly to the formulation and manufacturing aspects of ODMTs.

The broad area of research presented in the thesis is evidence that A. Hejduk is a hard-working person, who during the research developed new skills, became an experienced scientist, and is now familiar with advanced instrumental techniques. He certainly deserves the title of Ph.D.. The results are of significant scientific value, and the work contains elements of adequate innovation and novelty, which has been already verified by the reviewers of the journals, where the thesis data were already published (Powder Technology, AAPS PharmSci Tech. and International J. of Pharmaceutics).

I would like to express my opinion that the Ph.D. thesis prepared by Arkadiusz Hejduk fulfills the requirements of the Polish law (Art.187 *Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce, Dz.U. 2018 poz. 1668 z póź. zm.*) and I put forward a request to the Pharmacy Council of Poznan University of Medical Sciences to continue the Ph.D. procedure.

Sincerely,



Bożena “Bo” Michniak-Kohn, Ph.D., FAAPS, M. R. Pharm. S.

RUTGERS

Professor of Pharmaceutics,
Ernest Mario School of Pharmacy
Director, Center for Dermal Research CDR
Rutgers, The State University of New Jersey
Piscataway, NJ 08854

michniak@pharmacy.rutgers.edu

848-445-3589 (office)

732-991-0909 (cell)

www.centerfordermalresearch.org

www.michniaklab.org

31 sierpnia 2022

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ ARKADIUSZA HEJDUKA

Zatytułowanej

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

Promotor rozprawy: prof. dr hab. n. farm. Janina Lulek (UMP) Opiekun pomocniczy: mgr Agnieszka Urbańska (P.F.LEK-AM Sp. z o.o.)

Znaczenie Badań

Wykazano, że melatonina ma działanie hipnotyczne u zwierząt i ludzi, a ostatnio obserwuje się znaczne zainteresowanie terapeutycznym potencjałem melatoniny i jej analogów jako środków nasennych i środków przywracających rytmu okołodobowe, zakłócone przez zmiany strefy czasowej, pracę zmianową i starzenie się. Uważa się, że w fizjologicznym działaniu melatoniny w zakresie regulowania rytmów sezonowych i okołodobowych pośredniczy rodzina specyficznych receptorów błony komórkowej charakteryzujących się wysokim powinowactwem i sprzężonych z białkami G. Jednym z jej głównych zastosowań jest leczenie bezsenności, szczególnie u osób starszych, gdzie do 50% osób powyżej 65 roku życia zgłasza problemy ze snem. Bezsenność nocna wiąże się ze zwiększoną sennością w ciągu dnia, zmniejszoną sprawnością motoryczną i poznawczą oraz zmniejszoną produktywnością w miejscu pracy i stanowi istotną przyczynę wypadków przy pracy i drogowych. Obecne leki nasenne są zalecane tylko do krótkotrwałego leczenia bezsenności, ale nie ustają obawy dotyczące efektu „kaca” i problemów po odstawieniu. Wiele osób ze sporadycznymi zaburzeniami snu ucieka się do samoleczenia, a sprzedaż leków bez recepty na problemy ze snem gwałtownie rośnie. Egzogenna melatonina podawana jest w różnych postaciach, ale obecnie najczęściej przedmiotem badań jest droga doustna. Ponadto melatonina występuje w różnych dawkach. Ze względu na właściwości farmakokinetyczne melatoniny konieczne jest długotrwałe utrzymywanie jej stężenia w celu naśladowania jej fizjologicznego uwalniania, zwłaszcza w leczeniu bezsenności. W tym celu opracowano postacie melatoniny o przedłużonym uwalnianiu, obejmujące cały cykl nocny i przynoszące poprawę w zaburzeniach snu. Jeśli chodzi o toksykologię preparatów melatoniny, stan wiedzy jest niewielki. Jednak ostra toksyczność melatoniny, obserwowana zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i na ludziach, jest niezwykle niska. Melatonina jest tradycyjnie

podawana doustnie w postaciach o natychmiastowym i zmodyfikowanym uwalnianiu, jednak ma słabą i zmienną biodostępność. Oprócz podawania *per os*, prowadzone są obecnie badania nad melatoninąw odniesieniu do innych dróg podawania, takich jak podjęzykowe, przezpoliczkowe/przezśluzówkowe i donosowe do ekspozycji miejscowej i ogólnoustrojowej, w postaci wstrzyknięć (dożylnie, we wlewie dożylnym w bolusie, domięśniowo, podskórnym i jako implanty), preparatów do stosowania miejscowego i plastrów do podawania przezskórnego.

Moc dawki tego i innych leków należy dobrać na podstawie wieku pacjenta, jego stanu, masy ciała i zaawansowania choroby. Na scenie farmaceutycznej widać znaczący ruch w kierunku rozważenia stosowania medycyny spersonalizowanej dla wielu leków, która obejmuje również melatoninę. Atrakcyjne postacie dawkowania dla takich schematów terapeutycznych obejmują płatki, tabletki i minitabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Niepowlekanie minitabletki zostały już z powodzeniem wprowadzone w kilku badaniach klinicznych. Pierwsze opublikowane artykuły i patenty dotyczące minitabletek (mikrotabletek) pojawiły się w latach 60. i do dziś definiuje się je jako postać leku o średnicy równej lub mniejszej niż 4 mm – zwykle zakres wynosi 2-3 mm. Występują one również w postaci powlekanej i obejmują zarówno bimodalne, jak i pulsacyjne systemy uwalniania, a także mukoadhezyjne i flotacyjne, zwykle ukierunkowane na wchłanianie z przewodu pokarmowego. Minitabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej również zostały wprowadzone na rynek około 2011 roku i należą do wyjątkowej klasy minitabletek niepowlekanych. Zawierają one szybko rozpuszczające się rozcieńczalniki i superdezintegranty, a specjalistyczny proces produkcyjny zapewnia, że czas rozpadu wynosi poniżej 15 sekund bez popijania wodą. Ten szczególny rodzaj tabletek jest bardzo przydatny do stosowania w populacjach pacjentów geriatrycznych i pediatrycznych. Często problemem jest utrudnione połykanie, co uniemożliwia podawanie standardowych tabletek i kapsułek. Również możliwość personalizacji leków w tych subpopulacjach pacjentów byłaby przydatna.

Rozprawa doktorska A. Hejduka opisuje nowatorskie podejście do leczenia melatoniną w populacji pediatrycznej przy użyciu minitabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, których dawka może być dostosowana indywidualnie dla każdego pacjenta pediatrycznego przy zastosowaniu specjalistycznego dozownika. Badania zostały opisane i opublikowane w trzech recenzowanych czasopismach przedstawionych poniżej w porządku chronologicznym opisu w rozprawie doktorskiej pana Hejduka:

Hejduk, A., Czajka, S., Lulek, J. Impact of co-processed excipient particles solidity and circularity on critical quality attributes of orodispersible minitablets. [Wpływ masywności i kolistości cząsteczek złożonych substancji pomocniczych na krytyczne cechy jakościowe minitabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej]. Powder Technology (2021) 387, 494-508.

Hejduk, A., Tezyk, M., Jakubowska, E., Kruger, K., Lulek, J. Implementing the Design of Experiments (DoE) concept into the development phase of orodispersible minitablets (ODMTs) containing melatonin. [Wprowadzenie koncepcji Projektowania Eksperymentów (DoE) do fazy rozwoju minitabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODMT) zawierających melatoninę]. AAPS PharmSciTech (2022) 23-30.

Hejduk, A. Lulek, J. Dispensing of minitablets- Has the problem been resolved? [Dozowanie minitabletek – czy problem został rozwiązany?] Int. J. Pharmaceutics (2022), 619, 121666.

Wspomniana została również czwarta publikacja (zob. poniżej), która nie włączona do rozprawy doktorskiej, analizująca metodę oznaczania poziomu melatoniny w ślinie pacjentów w oparciu o LC-MS/MS jako odpowiednie narzędzie do pomiaru biomarkera DMLO (ang. Dim Light Melanin Onset, czas rozpoczęcia wydzielania melatoniny przy przyciemnionym świetle). Jest on następnie wykorzystywany do określenia odpowiedniej dawki melatoniny i czasu jej podania pacjentom w spersonalizowanym schemacie leczenia.

Dermanowski, M.M., Hejduk, A., Kuczynska, J., Wichniak, A., Urbanska, A., Mierzejewski, P. Assessment of dim light melatonin onset based on plasma and saliva samples. [Ocena czasu rozpoczęcia wydzielania melatoniny przy przyciemnionym świetle na podstawie próbek osocza i śliny]. *Chronobiology International* (2022), <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.2016796>.

Część 1. Źródło odniesienia nr 1 z rozprawy:

Hejduk, A., Czajka, S., Lulek, J. Impact of co-processed excipient particles solidity and circularity on critical quality attributes of orodispersible minitablets. [Wpływ masywności i kolistości cząsteczek złożonych substancji pomocniczych na krytyczne cechy jakościowe minitabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej]. *Powder Technology* (2021) 387, 494-508.

Celem tego artykułu był wybór najbardziej odpowiednich złożonych substancji pomocniczych (CPE) do produkcji minitabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODMT) zawierających melaninę jako substancję czynną. Z opublikowanej literatury i doświadczeń przemysłu farmaceutycznego wiadomo już, że należy dobrać odpowiednie substancje pomocnicze do formułacji tabletek, które wspomagają osiąganie krytycznych atrybutów jakości (CQA) określanych jako Docelowy profil jakościowy produktu (ang. Quality Target Product Profile, QTPP). Fakt ten jest szczególnie istotny w przypadku ODMT zawierających melaninę, ponieważ muszą one ulegać natychmiastowemu rozpadowi w kontakcie z ludzką śliną. Według FDA czas rozpadu musi być krótszy niż 30 sekund, a Farmakopea Europejska wymaga, aby był on krótszy niż 180 sekund. Tabletki ODMT, mimo że spełniają warunek tego limitu czasu rozpadu, muszą mieć jeszcze odpowiednią twardość i kruchość, które wytrzymają proces wytwarzania i pakowania, a także manipulowanie nimi przez pacjenta. W omawianej rozprawie przedstawiono 12 pierwszych CPE, które zostały zbadane pod kątem cech morfologicznych, w tym sypkości i jednorodności mieszanin proszków. Wykorzystano kilka technik, w tym metodę dyfrakcji laserowej, zautomatyzowane obrazowanie mikroskopowe i testy sypkości. W drugiej części eksperymentów rozprawa opisuje dwie grupy parametrów, które miały wpływ na jednorodność i sypkość CPE w postaci proszku. Pierwsza grupa obejmowała powierzchnię właściwą, średnicę, wypukłość i masywność, podczas gdy druga obejmowała kolistość, kąt płynięcia, sypkość, gęstość nasypową i wskaźnik Carra. Dane są zawarte w Tabeli 2 (strona 501) w wyżej wymienionej publikacji. Autor twierdzi, że w literaturze brak jest zakresów ustalonych dla zmiennych, więc po poczynieniu pewnych założeń ustalił on zakresy „na podstawie doświadczenia”.

Pytania: Jak właściwie ustalono te zakresy? Czy któreś z przyjętych założeń zostało zweryfikowane w oparciu o jakiegokolwiek informacje uzyskane na przykład od kontaktów w branży? Na ile jest Pan pewien, że te zakresy są w miarę poprawne?

Po ustaleniu zakresów akceptowalności autor rozprawy był w stanie wyselekcjonować sześć CPE do stworzenia modelowych mieszanin proszków, które zawierały dodatkowo czynną melatoninę. Substancja czynna została również podzielona na dwie grupy, wersji „grubej” i zmikronizowanej. Rozkład wielkości cząsteczek przedstawiono w publikacji na Rysunku 1. Wersja gruba zapewniała szerszą rozpiętość od około 10-1000 JEDNOSTEK?? a zmikronizowana od 0,05 do 10 JEDNOSTEK??.

Pytania: Czy może Pan wyjaśnić oś x na Rysunku 1 publikacji? Jeśli część cząsteczek melatoniny znajduje się w mniejszym zakresie średnic, a rozpuszczanie jest ostatecznie zależne od wielkości cząsteczek, jaki wpływ będzie miała zmikronizowana melatonina o małej średnicy na dane i zachowanie proszku?

Po zbadaniu sześciu mieszanin proszku z substancją czynną wielkość próbki została ponownie zmniejszona do trzech ostatecznych selekcji mieszanek mieszanin do zbadania przy użyciu procesu kompresji. Były to: Granfiller-D 215, SmartEx QD-50 i Galen IQ 721.

Oceniono krytyczne atrybuty jakości (CQA) prasowanych ODMT melatoniny i stwierdzono, że najlepszą kombinację uzyskano przy użyciu zmikronizowanej melatoniny i Granfiller-D 215, które dały najlepsze wartości sypkości mieszaniny wraz ze stabilną jednorodnością substancji czynnej i doskonałymi właściwościami fizykochemicznymi. Dane zamieszczono w publikacji jako Tabelę 8.

Pytania: W części „Wprowadzenie” publikacji wspomniano, że wymagania dotyczące czasu rozpadu są inne w Farmakopei Europejskiej i w wytycznych FDA. Po pierwsze, czy metody testowania różnią się w jakikolwiek sposób w USA i UE, czy też są identyczne? Po drugie, autor wykorzystał DWA testy do pozyskania danych zawartych w publikacji. Jeden stanowił metodę „opartą na” FE, a drugi był badaniem niekompendialnym, jak opisano pokrótce w punkcie 2.2.7 publikacji. Czy opisana w artykule metoda FE była dokładnie tym, czego wymaga PE, czy też modyfikacją? Opis nie precyzuje jednoznacznie tej kwestii. W obu przypadkach, jakie są przewidywania autora co do tego, które minitabletki (z trzech wybranych i wykonanych przy użyciu kompresji z substancją czynną) spełniłyby wymagania specyfikacji w Europie, a które spełniłyby wymagania, jeśli chodzi o wymagania amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków?

Testy rozpuszczania przeprowadzono przy użyciu standardowego 0,1 M HCl do symulacji warunków panujących w żołądku. Ponieważ ODMT szybko rozpadają się w ustach, można by założyć, że część melatoniny ulegnie absorpcji drogą policzkową/podjęzykową przed połknięciem. Czy autor ma jakiś pomysł lub może spekulować, jaka proporcja leku może być wchłaniana w jamie ustnej w stosunku do żołądka? Czy przeprowadzono jakiegokolwiek testy rozpuszczania przy użyciu sztucznej śliny jako medium?

Część 2. Źródło odniesienia nr 2 z rozprawy:

Hejduk, A., Tezyk, M., Jakubowska, E., Kruger, K., Lulek, J. Implementing the Design of Experiments (DoE) concept into the development phase of orodispersible minitablets (ODMTs) containing melatonin. AAPS PharmSciTech (2022) 23-30.

Ta publikacja dotyczyła wykorzystania badania przypadku systematycznej i skutecznej optymalizacji ODMT zawierających melatoninę jako substancję czynną w warunkach przemysłowych. Optymalizacja formulacji i procesu kompresji dla ODMT została przeprowadzona przy użyciu podejścia Jakość przez projekt [ang. Quality by Design; QbD] wraz z zastosowaniem projektowania eksperymentów (DoE).

W celu znalezienia najsilniejszych i najważniejszych czynników, które wpływają na krytyczne atrybuty jakości produktu (CQA), wykorzystano plan eliminacyjny Placketta-Burmann. Autor podaje w rozprawie i publikacji, że najsilniejszymi czynnikami wpływającymi na CQA był rodzaj nośnika i wielkość cząsteczek substancji czynnej, dlatego dokonano po przeprowadzeniu selekcji wykorzystano mikronizowaną melatoninę i Granfiller-D 215 do ostatecznego preparatu.

Pytania: Czy nie jest zaskakujące/czy można przewidzieć, że mikronizowana substancja czynna da najlepsze wyniki? Zmniejszenie wielkości cząsteczek zwykle powoduje zwiększone rozpuszczanie i końcowe wchłanianie leków i wiadomo o tym od bardzo dawna. W pierwszej publikacji do tej rozprawy zidentyfikował już Pan Granfiller-D 215 jako najlepszy nośnik. Proszę zatem wyjaśnić znaczenie wniosków uzyskanych w tej publikacji i dlaczego było ważne, aby przeprowadzić i opisać to badanie? Czy jest to forma ostatecznej walidacji? Potrzebne jest wyjaśnienie.

Czy podejście/procedura opisana w tej publikacji (#2) będzie użyteczna dla innych ODMT i innych leków/związków jako substancji czynnych? Jeśli tak, jakie będą ograniczenia, jeśli w ogóle będą?

W publikacji opisano również modele matematyczne opisujące relacje między zmiennymi przetwarzania a atrybutami, takimi jak odporność na zgniatanie i czas rozpadu ODMT. W oparciu o te modele stworzono przestrzeń projektową dla ODMT zawierających melatoninę, która zapewnia ich wysoką jakość i solidność procesu. Proces ten jest szczególnie istotny w warunkach przemysłowych i najwyraźniej według autora rozprawy nie publikowano wcześniej informacji na ten temat w literaturze.

Pytanie: Czy te modele matematyczne mają zastosowanie do innych ODMT z melatoniną i/lub do innych ODMT z innymi substancjami czynnymi?

Część 3. Źródło odniesienia nr 3 z rozprawy:

Hejduk, A. Lulek, J. Dispensing of minitables- Has the problem been resolved? Int. J. Pharmaceutics (2022), 619, 121666.

Ta trzecia publikacja dotyczy krytycznego przeglądu i dyskusji na temat sposobów włączenia medycyny spersonalizowanej do leczenia pacjentów tabletkami ODMT zawierającymi melatoninę. W rzeczywistości moc dawki tego leku w szczególności i jej dobór powinny być

oparte na indywidualnych wymaganiach pacjenta, masie ciała i współistniejących warunkach terapeutycznych. W przypadku ODMT, ze względu na ich mały rozmiar, dawkę można dostosować, dostarczając pacjentowi większą (lub mniejszą) liczbę pojedynczych tabletek w dowolnym czasie dawkowania. Zakres dawkowania melatoniny jest szeroki i może wynosić zaledwie 0,5 mg, a niektórzy pacjenci wymagają 10 mg lub więcej. Niektórzy wymagają podania dawki w środku nocy, aby uniknąć wybudzania, a inni potrzebując pomocy przy zasypianiu wieczorem. Tabletki byłyby wydawane jako pojedyncze jednostki, co zwiększałoby zdyscyplinowanie pacjenta i masywność tabletki (przy braku zgniatania lub przełamywania tabletki lub innej manipulacji). W opracowaniu omówiono opcje dostępnych urządzeń, które można wykorzystać do realizacji takiego zadania. Pierwsze dozowniki minitabletek zostały opatentowane w latach 60. XX wieku, a później do 2010 r. zaprojektowano nawet zautomatyzowane systemy dozujące. Omówiono również inne metody i techniki, a mianowicie opakowania w sztyfcie/saszetki, rekonstytucję leku, peny dozujące i blistry. Z przeglądu piśmiennictwa na temat tych różnych opcji dozowania w spersonalizowanej terapii melatoniną wyciągano różne wnioski, przy czym w dużej części najbardziej pożądane wydawało się zastosowanie dozowników minitabletek. Jednak niektóre atrybuty nadal wymagają optymalizacji i ulepszeń, ale byłyby podejściem z wyboru dla ODMT zawierających melatoninę do terapii spersonalizowanej.

Pytania: a) Czy od czasu napisania recenzji udało się Panu pozyskać jakiegokolwiek próbki dozowników do minitabletek i sprawdzić w jakimś stopniu, czy sprawdzają się one w przypadku Pana ODMT z melatoniną? b) Spośród tych, o których Pan pisał, które by Pan wybrał na podstawie swoich obserwacji z literatury? c) Do wstępnego wyszukiwania w bazach danych użył Pan zestawu słów kluczowych. Czy po zastanowieniu uważa Pan, że wybrał wszystkie odpowiednie słowa kluczowe? Zauważyłam, że w Pana zestawie nie było „medycyny spersonalizowanej” czy „terapii spersonalizowanej”.

Ostatnie pytania: a) Jakie główne punkty swojej rozprawy doktorskiej wybrałby autor, które jego zdaniem wniosły najbardziej nowatorski przyczynek naukowy do nauk farmaceutycznych? b) Co, jeśli w ogóle, autor zrobiłby inaczej, gdyby mógł ponownie przeprowadzić te prace? c) czy śledził Pan cytowania swoich publikacji – zwłaszcza tych wcześniejszych z 2021 r.? d) istotne byłoby również podzielenie się *pozytywnymi* reakcjami pierwszych recenzentów czasopism, jeśli na przykład uznali oni, że praca ma duży wpływ naukowy.

Podsumowując, A. Hejduk przygotował rozprawę, która zaowocowała trzema publikacjami w recenzowanych czasopismach i jedną dodatkową publikacją prac związanych z tymi badaniami. Wszystkie zostały opublikowane w czasopismach o stosunkowo dużym znaczeniu, a mianowicie Powder Technology, AAPS PharmSci Tech i International Journal of Pharmaceutics (plus Chronobiology International). Organizacja pracy podczas pisania rozprawy była bardzo dobra i

uważam, że praca ta ma znaczący wpływ na scenę przemysłu farmaceutycznego, a zwłaszcza na aspekty tworzenia formuł i wytwarzania tabletek ODMT.

Szeroki zakres badań przedstawiony w rozprawie jest dowodem na to, że A. Hejduk jest osobą pracowitą, która w trakcie badań rozwinęła nowe umiejętności, stała się doświadczonym naukowcem, a obecnie jest zaznajomiona z zaawansowanymi technikami instrumentalnymi. Z pewnością zasługuje na stopień doktora. Wyniki mają znaczną wartość naukową, a praca zawiera elementy odpowiedniej innowacyjności i nowości, co zostało już zweryfikowane przez recenzentów czasopism, w których opublikowano już dane z rozprawy (Powder Technology, AAPS PharmSci Tech. i International J. of Pharmaceutics).

Pragnę wyrazić opinię, że rozprawa doktorska przygotowana przez Arkadiusza Hejduka spełnia wymogi prawa polskiego (art. 187 *Prawa o Szkolnictwie Wyższym i Nauce, Dz.U. 2018 poz. 1668 z póź. zm.*) i zwracam się z wnioskiem do Rady Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o kontynuowanie przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

Bożena „Bo” Michniak-Kohn, Ph.D., FAAPS, M. R. Pharm. S.
Profesor farmacji,
Ernest Mario School of Pharmacy
Dyrektor, Center for Dermal Research CDR
Rutgers, The State University of New Jersey
Piscataway, NJ 08854
michniak@pharmacy.rutgers.edu
848-445-3589 (office)
732-991-0909 (cell)
www.centerfordermalresearch.org
www.michniaklab.org