

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO
Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	prof. dr hab. Michał Marszałł
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Katedra Chemii Leków, Jurasza 2, 52-585-35-32, 85-089 Bydgoszcz, mmars@cm.umk.pl
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	• <u>NAUKI FARMACEUTYCZNE</u> • NAUKI MEDYCZNE • NAUKI O ZDROWIU

CZĘŚĆ A:
OPIS PROJEKTU

1. TEMAT PROJEKTU:
Opracowanie półstałej postaci leku zawierającego metforminę do zastosowania miejscowego w terapii trądziku zwykłego
2. STRESZCZENIE PROJEKTU (max. 1000 znaków ze spacjami):
Celem projektu jest ocena nowych strategii terapeutycznych w leczeniu trądziku, jednej z najczęstszych chorób dermatologicznych. W patogenezie istotną rolę odgrywa łojotok indukowany m.in. przez IGF-1. Metformina, lek przeciwcukrzycowy, hamuje szlaki zależne od IGF-1 oraz wykazuje wpływ na przebarwienia i bliznowacenie. Dotychczas jedno badanie potwierdziło jej skuteczność względem placebo [1], brak jednak porównań efektu z innymi dotychczas miejscowo stosowanymi lekami. W ramach projektu w pierwszym etapie planuje się opracowanie postaci farmaceutycznej do miejscowego podania na skórę metforminy w formie kremu lub żelu, a następnie ocenę skuteczności miejscowego użycia metforminy, w terapii skojarzonej z retinoidem w porównaniu do monoterapii retinoidem. W części technologicznej projektu (I etap) zostaną opracowane i porównane różne dermatologiczne postaci metforminy, w tym żel i krem, a wybór formułacji do badania klinicznego zostanie oparty na wynikach oceny stabilności, właściwości aplikacyjnych oraz badań uwalniania i penetracji in vitro. Następnie zostanie przeprowadzona ocena efektywności leczenia (II etap), tolerancji oraz wpływu na redukcję rumienia, przebarwień i bliznowacenia. Wykorzystany zostanie nowoczesny system cyfrowy FotoFinder Adonia do oceny efektów. Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do opracowania bardziej efektywnych metod leczenia trądziku oraz ograniczenia ryzyka jego powikłań.

3. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):

Cele główne:

I. Opracowanie technologii/prototypu postaci leku do miejscowego stosowania metforminy i analiza penetracji leku *in vitro*.

II. Eksperyment medyczny, w którym zostanie porównana ocena skuteczności terapii skojarzonej metforminy z retinoidem względem samego retinoidu (trifaroten).

Cele szczegółowe:

a) Czy opracowany prototyp postaci leku do miejscowego stosowania metforminy: spełnia wymogi pod kątem parametrów technologii postaci leku?

b) Czy łączona terapia metformina + trifaroten miejscowo w porównaniu z monoterapią trifaroteniem → pozwoli na szybsze uzyskanie poprawy w zakresie zmian skórnych?

--> będzie bardziej tolerowana pod kątem działań niepożądanych (przede wszystkim suchość i podrażnienie)

--> czy będziemy obserwować mniejszą tendencję do przebarwień?

--> czy dołączenie metforminy wpłynie na bliznowacenie, rumień, teksturę skóry?

c) Czy zaostrożenie ilości wykwitów na początku terapii będzie mniejsze w terapii łączonej względem monoterapii? (w trądziku zaostrażanie się zmian trądzikowych, występujące w pierwszych 2–4 tygodniach leczenia i u części pacjentów jest powodem przerwania terapii)

d) Czy odstawienie maści z metforminą przy podtrzymaniu terapii retinoidem spowoduje nawrót wykwitów w grupie badawczej?

Cele dodatkowe do analizy

- czynniki, które sprzyjają lepszej odpowiedzi, utrzymania efektu oraz ewentualny nawrót dolegliwości w grupie metformina plus retinoid (np. wiek, płeć, waga, lokalizacja zmian (twarz, plecy, klatka piersiowa, inne), czas trwania choroby, przebieg choroby (nagły/stopniowy), dieta (bogata w nabiał, produkty z wysokim IG), dotychczasowa terapia (dermokosmetyki, leki miejscowe, leki doustne, zabiegi kosmetyczne), zaostżenia w trakcie miesiączki (u kobiet)

Znaczenie projektu

Trądzik to jedna z najczęstszych chorób diagnozowanych w praktyce dermatologa. Mimo powstawania nowych metod terapii nadal istnieje potrzeba na nowych skuteczniejszych metod. Choroba poza dyskomfortem wyglądu zmian skórnych (które stanowią przyczynę zaburzeń lękowo-depresyjnych) może prowadzić do przebarwień i blizn. Badania w grupie pacjentów z trądzikiem wskazują, że choć doustna terapia metforminą może być skuteczna jako dodatek do terapii klasycznej trądziku to, nie jest odpowiednia dla wszystkich, głównie z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. W ostatnich czasie przeprowadzono jedno badanie z wykorzystaniem miejscowej metforminy w terapii miejscowej trądziku [1]. Przebadano 27 kobiet między 18–24 rokiem życia, które 2 miesiące wcześniej nie otrzymywały żadnego leczenia miejscowego oraz nigdy nie miały systemowego leczenia (antybiotykiem/izotretynoiną). W badaniach odnotowano istotną statystycznie poprawę zmian zapalnych na stronie twarzy na której stosowano metforminę w pierwszym miesiącu i trzecim miesiącu zmian niezapalnych względem strony twarzy na którą stosowano maść placebo. Wykazano, iż u kobiet z trądzikiem stężenie IGF-1 koreluje z nasileniem choroby a u obu płci także z łojotokiem, będącym jednym z kluczowych elementów patogenez. Wynika to z faktu, iż przeciwtrądzikowe działanie metforminy wiąże się prawdopodobnie z hamowaniem szlaków zależnych od IGF-1. Ponadto wykazano, że metformina stosowana miejscowo wykazała skuteczność w leczeniu zaburzeń barwnikowych, takich jak rogowacenie ciemne i melasma, prowadząc do istotnej redukcji wskaźnika MASI oraz porównywalnych efektów do terapii standardowych przy mniejszej liczbie działań niepożądanych. Istnieją również dane sugerujące jej potencjalną skuteczność w przebarwieniach pozapalnych w trądziku. Metformina wykazuje właściwości regeneracyjne, prawdopodobnie związane z hamowaniem aktywności fibroblastów i włóknienia. Obserwuje się jej korzystny wpływ na gojenie ran, redukcję fotostarzenia oraz działanie przeciwzapalne. W modelach eksperymentalnych wykazano także efekt przeciwingienny, co może przekładać się na zmniejszenie rumienia u pacjentów. Oczekuje się, że włączenie metforminy do terapii przyniesie lepsze efekty niż monoterapia retinoidem, zarówno w zakresie końcowego rezultatu leczenia, czyli eliminacji zmian skórnych, jak i dodatkowych korzyści klinicznych dla pacjentów. Redukcja stanu zapalnego może potencjalnie złagodzić przejściowe zaostżenia objawów w początkowym okresie terapii, a także zmniejszyć odsetek zmian pozostawiających przebarwienia lub stanowiących podłoże do powstawania

blizn. Ponadto ograniczenie liczby działań niepożądanych może sprzyjać większej adherencji pacjentów oraz bardziej regularnemu stosowaniu leczenia przez pacjentów

[1] El-Komy MHM, Abdo NMK, Shamma RN, Bedair NI. Topical metformin 30% gel in the treatment of acne vulgaris in women, a split face, placebo-controlled study. *Exp Dermatol.* 2023 Oct;32(10):1663-1673. doi: 10.1111/exd.14868. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37357907.

4. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Metodyka badań

I etap - Przed rozpoczęcie eksperymentu medycznego (II etap) przeprowadzona zostanie szczegółowa charakterystyka opracowanej formuacji metforminy, obejmująca ocenę jej właściwości fizykochemicznych oraz dostępności farmaceutycznej, w tym zdolności penetracji przez skórę *in vitro* przy jednoczesnym ograniczeniu wchłaniania ogólnoustrojowego.

W pierwszym etapie projektu zostaną opracowane oraz zoptymalizowane różne modyfikacje półstałych postaci leku do stosowania na skórę, zawierające metforminę jako substancję czynną, obejmujące w szczególności hydrożele, kremy typu O/W i W/O. Projektowanie formuacji będzie prowadzone zgodnie z podejściem *Quality by Design (QbD)*, z identyfikacją krytycznych parametrów jakości (Critical Quality Attributes, CQAs), takich jak: zawartość i jednorodność substancji czynnej, właściwości reologiczne, profil uwalniania, stabilność oraz właściwości aplikacyjne preparatu.

Celem etapu będzie wybór optymalnego podłoża zapewniającego stabilność fizykochemiczną preparatu, odpowiednie właściwości użytkowe (rozsmarowywalność, konsystencja, bioadhezja) oraz korzystny profil uwalniania i penetracji metforminy do warstw skóry (głównie naskórka i skóry właściwej), przy jednoczesnym ograniczeniu jej przenikania ogólnoustrojowego.

Punktem odniesienia dla opracowywanych formuacji jest dostępne badanie kliniczne, w którym zastosowano 30% żel metforminy w postaci nanoemulsji termowrażliwej, zawierającej m.in. Pluronic F127 jako czynnik żelujący oraz surfaktant, co umożliwiało uzyskanie odpowiednich właściwości reologicznych i biofarmaceutycznych preparatu [1].

Na podstawie uzyskanych danych zostanie wybrana formuacja spełniająca kryteria jakościowe, technologiczne i biofarmaceutyczne, która zapewni optymalne dostarczanie metforminy do miejsca działania przy minimalnym ryzyku działania ogólnoustrojowego. Wybrany preparat zostanie wykorzystany w dalszym etapie projektu jako docelowa postać leku do eksperymentu medycznego w terapii skojarzonej z retinoidem.

II etap – Eksperyment medyczny zostanie przeprowadzony w warunkach poradni dermatologicznej z udziałem pacjentów z trądzikiem, podzielonych na grupę badaną i kontrolną. Wniosek do Komisji Bioetycznej będzie złożony podczas realizacji etapu I – wytypowania optymalnej półpłynnej postaci leku z metforminą. Ocena nasilenia zmian skórnych (grudki, krosty, rumień, przebarwienia, blizny) będzie realizowana z wykorzystaniem standaryzowanej dokumentacji fotograficznej oraz analizy cyfrowej obrazu. Dodatkowo zebrane zostaną dane kliniczne, w tym wywiad chorobowy oraz parametry antropometryczne.

W grupie kontrolnej zastosowana zostanie miejscowa postać placebo rano (podłoże maść/żel bez metforminy) i terapia retinoidem wieczorem, natomiast w grupie badawczej terapia skojarzona obejmująca preparat metforminy miejscowej rano oraz retinoid wieczorem. Leczenie prowadzone będzie przez 12 tygodni, z wizytami kontrolnymi co 4 tygodnie. Podczas każdej wizyty rejestrowane będą efekty terapeutyczne poprzez zdjęcia w systemie FotoFinder oraz tolerancja leczenia oceniana poprzez ocenę subiektywną pacjenta w dostosowanych do badania ankietach (oceniające działania niepożądane oraz wpływ leczenia na jakość życia pod kątem zdrowia psychicznego). Dodatkowa ocena zostanie przeprowadzona po zakończeniu terapii, w celu określenia trwałości efektu. Każdy pacjent w trakcie badania zostanie wyposażony w odpowiednie leczenie z instruktarzem jak je stosować.

Do badania zostanie użyte urządzenie firmy FotoFinder zapewniające wysokiej jakości zdjęcia cyfrowe pozwalające na ewaluację stanu początkowego i postępów leczenia. System składa się z opartego na statywie oraz podłączonego do jednostki komputerowej aparatu fotograficznego o wysokiej rozdzielczości. W badaniu wykonuje się zdjęcia w trzech pozycjach – z przodu, z prawego oraz lewego profilu, co daje

możliwość obrazowania całej twarzy. Ponadto oprogramowanie dokonuje analizy pięciu parametrów – zaczerwienienia, przebarwień, tekstury, liczby porów oraz liczby zmarszczek. Uzyskane dane (ilość zmian skórnych, przebarwień, rumień czy tekstura skóry) zostaną poddane analizie statystycznej, co umożliwi ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa proponowanej strategii terapeutycznej.