



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny
Z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Farmacji Stosowanej
15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2c
Tel. (85) 748-56-15, Fax (85) 748-56-16
katarzyna.winnicka@umb.edu.pl

Prof. dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka

Białystok, 05.08.2020 r.

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

**pt.: „Modyfikacja folii żelatynowych w celu otrzymania
dojelitowych kapsułek miękkich”**

wykonanej przez mgr. farm. Bartosza Maciejewskiego

w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

pod kierunkiem prof. dr hab. n. farm. Małgorzaty Sznitowskiej

Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie

Formy dojelitowe to postacie leku o opóźnionym uwalnianiu, odporne na działanie soku żołądkowego, a uwalniające substancję czynną dopiero w jelitach. Opóźnienie uwalniania substancji czynnych uzyskuje się obecnie poprzez powlekanie rdzeni (tabletek, granulatu, peletek) odpowiednim polimerem. W przypadku kapsułek modyfikację uwalniania osiąga się poprzez umieszczenie odpowiedniego wypełnienia - powleczonych peletek lub minitabletek w kapsułkach twardych o niemodyfikowanej otoczce. Najstarszą metodą opóźnienia uwalniania poprzez modyfikację osłonki kapsułki było utwardzanie (hartowanie) żelatyny z zastosowaniem formaldehydu. Proces utwardzania żelatyny z uwagi na szereg wad (trudności z kontrolą i powtarzalnością procesu, obecność pozostałości aldehydów w produkcie) nie jest jednak wykorzystywany. Innymi metodami służącymi otrzymaniu kapsułek nierozpadających się w żołądku może być powlekanie kwasoodpornymi otoczkami lub wprowadzenie do składu otoczki (najczęściej żelatyny) odpowiednich substancji odpornych na działanie soku żołądkowego. Powlekanie osłonek kapsułek twardych z uwagi na trudności technologiczne jest procesem rzadko stosowanym w przemyśle farmaceutycznym. W przypadku kapsułek miękkich, z wypełnieniem ciekłym lub półstałym, opracowanie formy dojelitowej jest jeszcze bardziej problematyczne. Z tego względu, pomysł opracowania technologii miękkich

kapsułek zapewniających opóźnione uwalnianie bez konieczności stosowania powlekania, a dzięki odpowiednio zaprojektowanemu składowi samej osłonki kapsułki jest wartościową inicjatywą o dużym znaczeniu praktycznym.

Wyzwaniem przy projektowaniu składu dojelitowej osłonki kapsułki żelatynowej są specyficzne właściwości samej żelatyny, które mogą ulec zmianie po wprowadzeniu do układu dodatkowych substancji pomocniczych. W literaturze patentowej, do której Autor się odnosi, pojawiają się propozycje składów osłonki dla dojelitowych kapsułek miękkich, lecz do produkcji został wprowadzony tylko jeden taki materiał. W jego składzie, poza żelatyną znajdują się polimery nierozpuszczalne w kwasie – kopolimery kwasu metakrylowego i metakrylanu metylu, glicerol jako plastyfikator oraz substancje zobojętniające (patent firmy Patheon). Zmiany w kolejnym zgłoszeniu patentowym tej samej firmy (usunięcie środków neutralizujących) świadczą o tym, że opracowanie folii żelatynowej zapewniającej odpowiednią barierowość nie jest zadaniem prostym. Tym bardziej cenne jest podjęcie przez Doktoranta wielokierunkowych badań mających na celu zaprojektowanie materiału do sporządzania osłonek dojelitowych kapsułek miękkich.

Struktura rozprawy

Rozprawa doktorska mgr. farm. Bartosza Maciejewskiego wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Małgorzaty Sznitowskiej stanowi opracowanie liczące 111 stron, do którego został włączony cykl czterech publikacji eksperymentalnych. Obejmuje 9 rozdziałów: streszczenie, abstrakt, wstęp, cel i założenia pracy, wyniki (z odniesieniem do poszczególnych publikacji), podsumowanie, piśmiennictwo, załącznik 1 – skrócony opis badań wstępnych, załącznik 2 – oświadczenia współautorów.

We wstępie Autor zwięźle przedstawił zagadnienia wprowadzające czytelnika w tematykę prac badawczych nad dojelitowymi postaciami leku. Opisał ponadto wykorzystane w badaniach substancje pomocnicze (żelatynę, karagen, octanoftalan celulozy - CAP, kopolimery kwasu metakrylowego) oraz problemy technologiczne związane z wytwarzaniem kapsułek. Przedstawione zagadnienia stanowią wartościowe i usystematyzowane źródło informacji, prawidłowo dokumentowane aktualnymi danymi z piśmiennictwa. Podkreślić należy, że literatura omawianych zagadnień jest aktualna i właściwie dobrana tematycznie.

W rozdziale „Cel i założenia pracy” Doktorant w sposób klarowny sprecyzował zadania badawcze i dodatkowo wyodrębnił szczegółowe etapy pracy, które obejmowały:

- badania wstępne – ocenę możliwości utworzenia dojelitowych błon żelatynowych poprzez zastosowanie dodatku różnych substancji „dojelitowych”, ze szczególnym uwzględnieniem warunków wytwarzania modyfikowanych filmów żelatynowych oraz wyselekcjonowanie najbardziej obiecujących kompozycji,

- badania czasu rozpadu w płynach symulujących zmienność *in vivo*, zróżnicowanych pod względem pH i składu oraz badania właściwości mechanicznych filmów,
- analizę instrumentalną wybranych filmów w celu ustalenia struktury i zjawisk zachodzących podczas tworzenia modyfikowanego filmu oraz mechanizmów odpowiedzialnych za stabilność filmów w kwasie,
- optymalizację składu i metody otrzymywania filmów dojelitowych,
- wytworzenie i analizę próbnych serii kapsułek zawierających różne rodzaje wypełnienia oraz badanie szybkości uwalniania substancji czynnej w warunkach *in vitro*.

W celu zrealizowania postawionych celów badawczych Autor wykorzystał szereg różnorodnych, wysoce specjalistycznych technik, m.in. skaningową mikroskopię elektronową (SEM), konfokalną skaningową mikroskopię laserową (CLSM), analizę pierwiastków obecnych na powierzchni badanych błon przy użyciu spektroskopii dyspersji energii promieniowania rentgenowskiego (EDX), badania przepuszczalności błon z zastosowaniem wody trytowej (T_2O), spektroskopię w podczerwieni z transformacją Fouriera (ATR-FTIR), analizę właściwości mechanicznych błon przy użyciu analizatora tekstury, czy różnicową kalorymetrię skaningową (DSC). Podkreślić także należy pomysłowość Doktoranta, który podjął próbę odzwierciedlenia procesu zamykania kapsułek miękkich sporządzając kapsułki poprzez ułożenie ochłodzonych filmów bezpośrednio po sporządzeniu na matryce będące połówkami stalowych form do czopków, łączenie tych form i wypełnianie powstałych w gniazdach zbiorników modelowym materiałem płynnym. Kapsułki następnie zamykane były pasem filmu i umieszczane w podwyższonej temperaturze w celu połączenia i uszczelnienia.

W rozdziale „Wyniki”, Autor opisuje efekty przeprowadzonych doświadczeń w odniesieniu do opublikowanych czterech artykułów:

1. B. Maciejewski, W. Weitschies, F. Schneider, M. Sznitowska: *Gastroresistant gelatin films prepared by addition of cellulose acetate phthalate*, Pharmazie, 72, 324-328, 2017
2. B. Maciejewski, A. Ström, A. Larsson, M. Sznitowska: *Soft gelatin films modified with cellulose acetate phthalate pseudolatex dispersion – structure and permeability*, Polymers, 10, 981, 13 pages, 2018
3. B. Maciejewski, M. Sznitowska: *Gelatin films modified with acidic and polyelectrolyte polymers – materials selection for soft gastroresistant capsules*, Polymers, 11, 338, 15 pages, 2019
4. B. Maciejewski, V. Arumughan, A. Larsson, M. Sznitowska: *Prototype gastro-resistant soft gelatin films and capsules – imaging and performance in vitro*, Materials, 13, 1771. 16 pages, 2020

Artykuły stanowiące rozprawę doktorską mgr. Bartosza Maciejewskiego ukazały się w wysokopunktowanych czasopismach z dziedziny nauk farmaceutycznych. Uzyskane przez Doktoranta wyniki badań zostały przedstawione w publikacjach oryginalnych o sumarycznym współczynniku oddziaływania („*impact factor - IF*”) równym 10,316 pkt. i 295 pkt. MNiSW. We wszystkich tych pracach docenić należy niezwykle staranną szatę graficzną przedstawiającą nie tylko uzyskane wyniki badań, lecz także obrazującą zastosowane metody badawcze czy proces formowania filmów/kapsułek. Podkreślić należy, że we wszystkich pracach mgr Bartosz Maciejewski jest pierwszym autorem, a załączone oświadczenia współautorów o udziale Doktoranta w powstawaniu publikacji potwierdzają Jego znaczący wkład w planowanie, wykonanie badań oraz opis i analizę uzyskanych danych. Trzeba ponadto zaznaczyć, że trzy spośród czterech prac wchodzących do cyklu rozprawy powstały we współpracy ze znanymi ośrodkami zagranicznymi (jedna – z prof. Wernerem Weitschiesem z Uwiwersytetu w Greifswaldzie w Niemczech, a dwie – we współpracy z zespołem prof. Anette Larsson z Uniwersytetu Technicznego Chalmersa w Göteborgu w Szwecji).

Należy także podkreślić, że w celu uzupełnienia wyników zamieszczonych w artykułach, Autor dodatkowo zamieścił dane nieopublikowane (Załącznik nr 1 – skrócony opis badań wstępnych), w których znajduje się ocena wpływu dodawanych do żelatyny polimerów dojelitowych (22 kompozycje), przedstawiony jest dobór warunków wytwarzania modyfikowanych filmów żelatynowych, szczegółowe wyniki z badania czasu rozpadu błon, czy porównanie elastyczności filmów wykonanych z żelatyny różnego pochodzenia (wołowego, wieprzowego, rybiego) oraz ich mieszanin z innymi substancjami żelującymi. Wyniki te zostały bardzo starannie opracowane i przedstawione za pomocą 6 tabel i 2 rycin.

W „Podsumowaniu” Autor w jasny i zwięzły sposób interpretuje i analizuje otrzymane wyniki w odniesieniu do założeń pracy oraz przedstawia sześć poprawnie sformułowanych, popartych uzyskanymi wynikami wniosków.

Praca jest napisana poprawnym językiem, jest zredagowana bardzo starannie oraz stanowi logiczną całość. Tylko nieliczne błędy edytorskie i niezbyt trafne sformułowania: np. „zadostawianej objętości wypełnienia (...)” (str. 22, str. 24), „wypełnienia” str. 19, „odpowiadających za pH-zależność filmów” str. 27 świadczą o uważnej korekcie Autora dokonanej podczas pisania rozprawy.

W toku obrony pracy, do dyskusji chciałabym zaproponować następujące zagadnienia:

- cenne byłoby wyjaśnienie, czym Autor kierował się w doborze poszczególnych rodzajów/produktów żelatyny do badań - w publikacji 1 użyta jest żelatyna wołowa (Empoli, Włochy); w publikacji 2 – żelatyna wołowa typu B (Cuneo, Włochy); w publikacji 3 – żelatyna wieprzowa typu A (Medana Pharma, Polska); w publikacji 4 – żelatyna wołowa typu B (Sigma Aldrich, USA) i czy można wskazać optymalny rodzaj/typ żelatyny do produkcji zaprojektowanych filmów;
- czy bardziej uzasadnione z punktu widzenia przemysłu farmaceutycznego i przemysłowego wytwarzania kapsułek miękkich jest wprowadzenie do mieszaniny karagenu jako dodatkowego

polimeru żelującego, czy też wykorzystanie mieszaniny prostszej - złożonej z żelatyny, CAP i glicerolu?

Bardzo wysoko oceniam warsztat naukowo-badawczy mgr. farm. Bartosza Maciejewskiego oraz tematykę rozprawy wpisującą się w aktualne wyzwania technologii postaci leku. Podkreślić także należy nowatorstwo zaprojektowanych badań. Autor udowodnił, że żelatynowe filmy dojelitowe mogą zostać otrzymane poprzez dodatek polimerów nierozpuszczalnych w pH < ok. 5, a optymalne właściwości zapewnił dodatek octanoftalanu celulozy (CAP) w postaci pseudolateksu (produkt komercyjny Aquacoat CPD) w proporcji żelatyna:CAP 3:1. Wykazał ponadto, że właściwości mechaniczne filmów można modyfikować poprzez dodatek substancji współżelujących – iota-karagenu, który wpływa na ograniczenie ubytku suchej masy po zanurzeniu w kwaśnym pH oraz na obniżenie przepuszczalności błon. W innowacyjnych badaniach mikrostruktury filmów Autor wykazał współistnienie dwóch rodzajów domen – żelatynowej oraz CAP, które powstają na drodze separacji faz o mechanizmie rozdziału spinodalnego. Zaproponowana przez Doktoranta wysoka temperatura (80°C) w procesie sporządzania masy filmotwórczej umożliwiła koalescencję cząstek CAP z utworzeniem struktury „rusztowania” odpowiadającego za zachowanie integralności filmu w środowisku kwaśnym.

Inne osiągnięcia Doktoranta

Całkowity dorobek Doktoranta obejmuje publikacje o łącznej wartości 10,763 pkt. IF, 368 pkt. MNiSW oraz 10 streszczeń zjazdowych: 5 - krajowych, 5 - międzynarodowych (dane z dnia 18.05.2020 r.). Poza publikacjami włączonymi do cyklu rozprawy, Doktorant jest także współautorem dwóch publikacji przeglądowych związanych z tematem pracy opublikowanych w czasopiśmie *Farmacja Polska i Przemysł Farmaceutyczny*.

Magister Bartosz Maciejewski jest ponadto współautorem zgłoszenia patentowego: „Dojelitowe filmy elastyczne do sporządzania kapsulek” (2016); „*Enteric elastic films for the production of capsules*” (2017).

W latach 2015-2017 uczestniczył w organizacji „Letniej Szkoły Technologii Farmaceutycznej” w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej GUMed oraz w organizacji I Konferencji Doktorantów Pomorza BioMed Session 2016 i *CEEPUS Intensive course „Advanced solid dosage forms development and evaluation”* w 2018 roku. Pełni funkcję sekretarza konferencji „*13th Central Europe Symposium on Pharmaceutical Technology*” planowanej na wrzesień 2021 r. w Gdańsku.

Wnioski i konkluzja końcowa

Zaprojektowanie przez Doktoranta składu folii żelatynowej odpowiedniej do formowania dojelitowych kapsulek miękkich z modelowym niewodnym wypełnieniem jest bez wątpienia dużym osiągnięciem o znaczeniu nie tylko naukowym, ale i praktycznym. Wyniki przedstawione w

recenzowanej rozprawie mogą bowiem przyczynić się do rozwoju przemysłowej technologii wytwarzania dojelitowych kapsułek miękkich. Docenić należy również wysoką sprawność warsztatową Doktoranta, umiejętność przedstawiania uzyskanych danych, pogłębionej interpretacji i dyskusji wyników oraz korzystania z literatury naukowej stanowiącej przedmiot pracy.

Podsumowując, oceniana rozprawa doktorska mgr. farm. Bartosza Maciejewskiego pt. „*Modyfikacja folii żelatynowych w celu otrzymania dojelitowych kapsułek miękkich*” stanowi oryginalne i wartościowe opracowanie naukowe, poruszające zaawansowane i nowatorskie zagadnienia technologii farmaceutycznej. Praca spełnia wymogi formalne i warunki 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.*) i na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr. Bartosza Maciejewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy, wysoko oceniając znaczenie podjętej tematyki oraz zastosowaną metodykę wpływającą na jakość przeprowadzonych badań.

05-08-2020.

KIEROWNIK
Zakładu Farmacji Stosowanej
Katarzyna Winnicka
Prof. dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka

Białystok, 05.08.2020 r.

Recenzent: Prof. dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka

Imię i nazwisko doktoranta: Bartosz Maciejewski

Tytuł pracy doktorskiej: „Modyfikacja folii żelatynowych w celu otrzymania dojelitowych kapsułek miękkich”

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejszym zwracam się z wnioskiem do Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie: Zaprojektowanie przez Doktoranta składu folii żelatynowej odpowiedniej do formowania dojelitowych kapsułek miękkich z modelowym niewodnym wypełnieniem jest bez wątpienia dużym osiągnięciem o znaczeniu nie tylko naukowym, ale i aplikacyjnym. Wyniki przedstawione w recenzowanej rozprawie mogą bowiem przyczynić się do rozwoju przemysłowej technologii wytwarzania dojelitowych kapsułek miękkich. Praca jest przykładem całościowo rozwiązanego problemu badawczego, a nowatorski i praktyczny wymiar rozprawy uzasadnia jej wyróżnienie. Docenić należy również wysoką sprawność warsztatową Doktoranta, umiejętność przedstawiania uzyskanych danych, pogłębionej interpretacji i dyskusji wyników. Doktorant wykazał się dojrzałym warsztatem badawczym, umiejętnością krytycznej analizy uzyskanych danych oraz klarownością przeprowadzonego wywodu.

Warto również podkreślić dorobek naukowy mgr. farm. Bartosza Maciejewskiego. Uzyskane przez Doktoranta wyniki badań zostały przedstawione w publikacjach oryginalnych o sumarycznym współczynniku oddziaływania („*impact factor - IF*”) równym **10,316 pkt.** i **295 pkt. MNiSW**. We wszystkich pracach mgr Bartosz Maciejewski jest pierwszym autorem, a załączone oświadczenia współautorów o udziale Doktoranta w powstawaniu publikacji potwierdzają Jego znaczący wkład w planowanie, wykonanie badań oraz opis i analizę wyników. Trzeba ponadto zaznaczyć, że trzy spośród czterech prac wchodzących do cyklu rozprawy powstały we współpracy ze znanymi ośrodkami zagranicznymi (jedna – z prof. Wernerem Weitschiesem z Uniwersytetu w Greifswaldzie w Niemczech, a dwie – we współpracy z zespołem prof. Anette Larsson z Uniwersytetu Technicznego Chalmersa w Göteborgu w Szwecji). Magister Bartosz Maciejewski jest ponadto współautorem zgłoszenia patentowego: „Dojelitowe filmy elastyczne do sporządzania kapsułek” (2016); „*Enteric elastic films for the production of capsules*” (2017).

KIEROWNIK
Zakładu Farmacji Stosowanej
Katarzyna Winnicka
Prof. dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka