



**UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE**  
**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej**  
**Zakład Chemii Nieorganicznej, Katedra Chemii**  
**ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin**  
**e-mail: [anna.oniszczyk@umlub.pl](mailto:anna.oniszczyk@umlub.pl)**

---

Lublin, 03.04.2024

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

**zatytułowanego „Nowe kierunki badań aplikacyjnych i rozwojowych w obszarze zastosowania kruchych substancji pomocniczych pochodzenia mineralnego do produkcji stałych doustnych postaci leku na przykładzie soli wapniowych kwasu ortofosforowego” oraz całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. farm. Daniela Żakowieckiego.**

Niniejszą ocenę sporządzam w odpowiedzi na pismo z dnia 12 lutego 2024 roku, przygotowane na podstawie Uchwały nr 75/2023 Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 24.10.2023 roku w sprawie powołania komisji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne dr n. farm. Danielowi Żakowieckiemu.

Recenzja została opracowana zgodnie z kryteriami oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego (art. 219 ust. 1 pkt 2 z 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 i późn. zm.) w oparciu o przesłaną dokumentację z przedmiotowego postępowania awansowego dr n. farm. Daniela Żakowieckiego.

### **Sylwetka habilitanta**

Dr n. farm. Daniel Marcin Żakowiecki jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, gdzie 19.06.2000 roku obronił pracę magisterską. Stopień doktora nauk farmaceutycznych (09.04.2013) uzyskał na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Wpływ wybranych substancji pomocniczych i procesów technologicznych na dostępność farmaceutyczną zasady zyprazydonu ze stałych doustnych

postaci leku” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Krzysztofa Cala na Wydziale Farmaceutycznym z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2006-2007 Habilitant konsekwentnie podnosił swoje kwalifikacje uzyskując dyplom ukończenia Studiów Podyplomowych w zakresie Zarządzania Projektem Wyższej Szkoły Bankowej w Gdańsku oraz dyplom ukończenia Studiów Podyplomowych w zakresie Analityki w Ochronie Środowiska Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Po ukończeniu studiów Pan Doktor Żakowiecki pełnił funkcję technologa w Dziale Analizy Farmaceutycznej R&D w Zakładach Farmaceutycznych Polpharma S.A. w Starogardzie Gdańskim (2002-2007), Samodzielnego Specjalisty Technologa ds. Preformulacji w Dziale Preformulacji (2007-2012) oraz Samodzielnego Specjalisty ds. Technologicznych w Dziale Inżynierii Procesowej (2012-2014) tego samego przedsiębiorstwa. Następnie Habilitant pracował jako Kierownik ds. Rozwoju Biznesu w Departamencie „Pharma & Personal Care”, Chemische Fabrik Budenheim KG, Budenheim, Niemcy (2014-2017), a od roku 2017 jest zatrudniony na stanowisku Kierownika ds. Innowacji i Rozwoju Aplikacji w Departamencie „Pharmaceutical and Medical Products” tego przedsiębiorstwa.

### **Ocena osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego**

Przedstawione w postępowaniu habilitacyjnym osiągnięcie naukowe stanowi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych (8 artykułów, A1-A8) i technicznych (12 artykułów, T1-T12) opublikowanych w latach 2016-2023 o łącznym wskaźniku oddziaływania **IF=33,840 (punktaacji MNiSW=590)**. 8 oryginalnych prac składających się na osiągnięcie naukowe zostało opublikowanych w renomowanych międzynarodowych czasopismach naukowych o współczynnikach oddziaływania IF pomiędzy 2,734 a 6,525. Wszystkie prace przedstawione w ramach osiągnięcia habilitacyjnego są wieloautorskie, lecz udział w nich Wnioskodawcy jest wiodący; we wszystkich Habilitant jest autorem korespondencyjnym, a w 17 – pierwszym autorem. Według załączonych oświadczeń w przedstawionym cyklu prac Pan dr Żakowiecki jest również inicjatorem badań, pomysłodawcą i wykonawcą, a dominujący udział Habilitanta w powstawaniu publikacji nie budzi wątpliwości. Efektem prac realizowanych w ramach osiągnięcia naukowego są ponadto dwa zgłoszenia wynalazku (P) w celu uzyskania patentu z lat 2018-2020. Na uwagę zasługuje

interdyscyplinarny charakter prowadzonych badań, wykonywanych w dużej mierze we współpracy z innymi ośrodkami naukowymi, co świadczy o cennej i niezwykle ważnej umiejętności pracy w zespole i nawiązywania kontaktów.

Podjęta przez Kandydata tematyka badawcza dotycząca zastosowania kruchych substancji pomocniczych pochodzenia mineralnego do produkcji stałych doustnych postaci leku jest według mnie istotna. Substancje pomocnicze nie wykazują działania terapeutycznego, ich zadaniem jest poprawa szeroko pojętej jakości gotowego preparatu leczniczego. Wpływają na polepszenie właściwości organoleptycznych, sposobu wchłaniania czy trwałość dostępnych produktów. Wybór substancji dodatkowych podyktowany jest przez wiele kryteriów: postać, w której lek będzie przyjmowany przez pacjenta, sposób uwalniania substancji czynnej czy warunki przechowywania. Innym kryterium jest atrakcyjność smakowa czy wizualna produktu. Uwaga naukowców i specjalistów zajmujących się technologią postaci leku skupia się zwykle na substancji leczniczej, niewiele jest natomiast prac naukowych prezentujących zagadnienia stricte technologiczne związane z właściwościami substancji pomocniczych. Z tego względu uważam za wartościowe prace badawcze, wchodzące w skład osiągnięcia naukowego, obejmujące zagadnienia praktyczne z zakresu technologii stałych doustnych postaci leku, ze szczególnym nieuwzględnieniem substancji pomocniczych i ich roli w technologii farmaceutycznej.

Celem prac zaprezentowanych Przez Habilitanta jako cykl publikacji A1-A8 oraz artykułów technicznych T1-T12 było zbadanie wpływu struktury oraz właściwości fizycznych i technologicznych różnych typów substancji pomocniczych, będących solami wapniowymi kwasu ortofosforowego, na przebieg procesów technologicznych oraz na charakterystykę stałych doustnych postaci leków. Habilitant przeprowadził także badania synergistycznego efektu wynikającego z jednoczesnego zastosowania w składzie preparatów leczniczych substancji pomocniczych, reprezentujących różne mechanizmy deformacji podczas tabletkowania i ich wpływ na właściwości wyprodukowanych stałych doustnych form leku.

Przeprowadzone przez Habilitanta prace badawcze pozwoliły na sformułowanie ważnych, szczegółowych wniosków:

- Struktura cząstek, właściwości fizyczne oraz technologiczne różnych gatunków fosforanów wapnia pozwalają na ich wykorzystanie do produkcji tabletek na drodze bezpośredniego tabletkowania. Wytworzone na ich bazie tabletki charakteryzują się bardzo dobrą twardością, a przy tym ulegające szybko rozpadowi w środowisku wodnym (A1, T2, T3, T7, T9, T11);

- Fosforany wapnia charakteryzują się rozpuszczalnością zależną od pH rozpuszczalnika. Dobrze rozpuszczają się w pH silnie kwaśnym, jednakże nawet niewielki wzrost odczynu roztworu powoduje gwałtowny spadek rozpuszczalności (A4 i T2, A4);
- Gruboziarnisty, porowaty trójzasadowy fosforan wapnia o silnie rozwiniętej powierzchni właściwej może być stosowany jako nośnik płynnych substancji leczniczych, które mogą być prasowane do postaci tabletek typu liquisolid (A8, T4, T8);
- Drobnosiarnisty trójzasadowy fosforan wapnia posiada właściwości poprawy płynięcia trudnosypiących się proszków i może być wykorzystywany jako substancja poślizgowa, zarówno w procesach produkcji seryjnej jak i ciągłej (T1, T4 – T8);
- Fosforany wapnia ze względu na bardzo dużą zawartości jonów wapniowych mogą być wykorzystane do chemicznej stabilizacji niektórych grup substancji leczniczych, np. statyn (A5);
- Fosforany wapnia podczas tabletkowania ulegają kruchemu pękaniu i wykazują działanie synergistyczne z substancjami, takimi jak celuloza mikrokrystaliczna, które ulegają podczas prasowania odkształceniom plastycznym. Pozwala to na polepszenie właściwości reologicznych i tabletkujących mieszanin proszków oraz poprawę charakterystyki wytworzonych tabletek (A5 i A6);
- Poznanie właściwości fosforanów wapnia oraz ich współdziałania z innymi substancjami pomocniczymi pozwoliło na opracowanie nowego typu substancji pomocniczej w postaci peletek startowych (**zgłoszenie patentowe P1**) stosowanych do wytwarzania wielozbiornikowych postaci leku (A2, A3, A7, T10 i T12). Skład i sposób wytwarzania pozwala na modyfikację ich właściwości w celu wytworzenia produktu o odpowiednim pH mikrośrodowiska (**zgłoszenie patentowe P2**).

Prace włączone do dzieła stanowią zwarty cykl tematyczny. Prowadzone przez Habilitanta badania mają charakter przede wszystkim aplikacyjny i technologiczny, ale też naukowo-poznawczy. Zaprezentowane możliwości wykorzystania substancji pomocniczych z grupy fosforanów wapnia wydają się być bardzo szerokie. Szczególnie interesujące jest ich współdziałanie z innymi substancjami, dające możliwości opracowania nowych produktów leczniczych. Przedstawione podejście do badań może być zaadoptowane także do innych

substancji pomocniczych pochodzenia mineralnego, co perspektywicznie umożliwi rozwój nowych typów produktów dla technologii postaci leku.

Stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr n. farm. Daniela Żakowieckiego stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Jest dowodem posiadania przez Habilitanta wiedzy niezbędnej do prowadzenia samodzielnie pracy naukowej i kierowania badaniami naukowymi. Przedstawiony dorobek jest spójny tematycznie i wartościowy. Ze względu na jego aplikacyjność i kompleksowość, sposób ujęcia i dojrzałość warsztatu naukowego spełnia wszystkie kryteria i wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego. Na wysoką wartość naukową prac wskazuje również opublikowanie ich w czasopismach o wysokiej randze, posiadających wskaźnik IF.

### **Ocena dorobku naukowego**

Według danych bibliograficznych na dorobek naukowy Habilitanta, oprócz publikacji stanowiących osiągnięcie habilitacyjne, składa się: **15 prac oryginalnych** (7 przed uzyskaniem stopnia doktora i 8 po doktoracie), **18 prac przeglądowych** (6 przed uzyskaniem stopnia doktora i 12 po doktoracie) oraz **1 praca popularnonaukowa**. **Sumaryczny IF** publikacji naukowych, wyłączając prace wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego, według listy Journal Citation Reports, zgodnie z rokiem opublikowania wynosi **59,040**, co stanowi **730 punktów MEiN**. Uwzględniając prace wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego **IF równy jest 92,880 (1320 punktów MEiN)**. Liczba cytowań publikacji (bez autocytowań) według bazy Web of Science wynosi **336** (według bazy Scopus 362), natomiast Indeks Hirscha publikacji według bazy Web of Science oraz wynosi **13** (według bazy Scopus 14), co należy uznać za znaczące osiągnięcia. Dr Daniel Żakowiecki jest Autorem **32 doniesień konferencyjnych**, w tym 22 na konferencjach międzynarodowych i 10 na konferencjach krajowych.

Działalność naukową Habilitant rozpoczął w roku 2008 w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Początkowo dotyczyła ona badań skóry. W kolejnych latach Kandydat prowadził badania dotyczące możliwości poprawy rozpuszczalności substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w środowisku wodnym. W tym okresie nawiązał współpracę z Instytutem Fizyki im. Augusta Chełkowskiego Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, której wynikiem była seria artykułów oraz uzyskanie patentu dotyczącego sposobu wytwarzania amorficznego

tadalafilu. W tym samym okresie Habilitant zajmował się zagadnieniami związanymi z nowoczesnymi metodami charakteryzacji form leków, wysokociśnieniową chromatografią cieczową (UPLC) oraz mapowaniem ramanowskim.

Po uzyskaniu, w roku 2013, stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych Habilitant kontynuował badania dotyczące amorfizacji substancji leczniczych i możliwości stabilizacji tego stanu fizycznego we współpracy z naukowcami z Instytutu Fizyki im. Augusta Chełkowskiego Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. W kolejnych latach realizował prace dotyczące substancji pomocniczych i ich wykorzystaniu w technologii postaci leku, w szczególności stałych doustnych postaciach leku.

Potwierdzeniem dojrzałości naukowej Autora jest również umiejętność kooperacji i prowadzenia badań wielośrodkowych. Habilitant współpracował nie tylko z własnym zespołem, ale również z jednostkami zewnętrznymi, w tym z sektorem gospodarczym i zagranicznymi zespołami badawczymi z jednostek takich: Physiolution GmbH, Greifswald (Niemcy) oraz Physioluton Polska Sp. z o.o., Wrocław; Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; Dział Preformulacji, Adamed Pharma S.A., Pięńków; Thermo Electron GmbH, Karlsruhe, (Niemcy); School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin (Irlandia).

Zdobyte dzięki nawiązanej współpracy wiedza i doświadczenie umożliwiły dr Żakowieckiemu opracowanie i wprowadzenie na rynek nowych typów substancji pomocniczych w postaci neutralnych peletek startowych oraz peletek startowych buforowanych, dla których to wynalazków złożono w Urzędzie Patentowym dwa zgłoszenia patentowe.

### **Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska**

Dr Daniel Żakowiecki posiada pewne doświadczenie dydaktyczne. W latach 2014-2023 wspierał merytorycznie przygotowanie ośmiu eksperymentalnych prac magisterskich z zakresu technologii postaci leku wykonywanych przez studentów V roku Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Ponadto Habilitant jest osobą włączającą się w różne formy popularyzowania nauki (takie jak szkoły letnie dla studentów, seminaria dla przemysłu farmaceutycznego, sesje naukowa podczas targów). Brał też aktywny udział w wielu krajowych i międzynarodowych konferencjach oraz sympozjach naukowych. Pełnił ponadto rolę recenzenta i edytora gościnnego w czasopiśmie znajdujących się w bazie JCR (m.in. Pharmaceutics).

Od roku 2020 Pan Doktor jest aktywnym członkiem Polskiego Stowarzyszenia Czystych Technologii oraz akredytowanym trenerem International Confederation of Contamination Control Societies (międzynarodowa organizacja pozarządowa). W latach 2020-2023 pełnił rolę eksperta w ramach projektu BRIDGE Alfa, sp. Z o.o., Tczew, inicjatywy NCBR wspierającej innowacje w Polsce. W okresie pracy w Zakładach Farmaceutycznych Polpharma S.A. w Starogardzie Gdańskim zaangażowany był w opracowanie i wdrożenie do produkcji innowacyjnej technologii otrzymywania tabletek zawierających tadalafil oraz tabletek z zyprazydonem w postaci chlorowodoru i zasady. Zarówno skład preparatów jak i sposób ich produkcji stały się przedmiotem 5 zgłoszeń patentowych krajowych i międzynarodowych. W przypadku jednego wynalazku (tabletki z tadalafil) patent został przyznany.

W roku 2012 Kandydat otrzymał nagrodę „Złoty Galen”, a w roku 2011 III-cią nagrodę za innowację roku za wdrożenie techniki mapowania ramanowskiego w procesie tzw. odwróconej inżynierii. W okresie pracy w Chemische Fabrik Budenheim KG brał aktywny udział w charakterze wystawcy w licznych międzynarodowych konferencjach i targach. Odbył ponadto pięć wizyt badawczych (04-08.07.2019 - Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław; 04 -08.06.2018 - IPC Process-Center GmbH & Co. KG, Niemcy; 10-14.07.2017 - Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny; 04-08.07.2012, Instytutu Fizyki im. Augusta Chelkowskiego, Uniwersytet Śląski w Katowicach; 20-25.02.12 - Physiolution GmbH, Greifswald, Niemcy) z zakresu technologii wytwarzania i analizy leków oraz metod badania dostępności farmaceutycznej substancji.

### **Podsumowanie i wniosek końcowy**

**Biorąc pod uwagę dotychczasowy, niezwykle dorobek naukowy Pana Doktora, jego znaczenie dla nauk farmaceutycznych, wartość publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe jako podstawę habilitacji, aktywność dydaktyczno-organizacyjną stwierdzam, że dr Daniel Żakowiecki spełnia wymogi dla uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego z zakresu nauk farmaceutycznych. Wnoszę więc o dopuszczenie Doktora Daniela Żakowieckiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego oraz popieram wniosek Kandydata o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.**

KIEROWNIK  
Zakładu Chemii Nieorganicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Aneta Oniszczuk  
prof. dr hab. Aneta Oniszczuk

