

Dokumentacja o wszczęcie postępowania habilitacyjnego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauk farmaceutycznych

Autoreferat

dr n. farm. Daniel Żakowiecki

**„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”**

Gdańsk, 2023

1. Imię i nazwisko

Daniel Marcin Żakowiecki

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

2013.04.09 Doktor nauk farmaceutycznych

Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z OML

Tytuł pracy doktorskiej: „Wpływ wybranych substancji pomocniczych i procesów technologicznych na dostępność farmaceutyczną zasady zyprazydonu ze stałych doustnych postaci leku”

Promotor: prof. dr hab. Krzysztof Cal

2007.05.11 Dyplom ukończenia Studiów Podyplomowych w zakresie Analityki w Ochronie Środowiska

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Chemii

Tytuł pracy dyplomowej: „Degradacja substancji leczniczej w formie leku w warunkach stresowych jako część walidacji metod analitycznych stosowanych do badania czystości preparatów farmaceutycznych”

Promotor: prof. dr hab. Bogusław Buszewski

2006.06.30 Dyplom ukończenia Studiów Podyplomowych w zakresie Zarządzania Projektem

Wyższa Szkoła Bankowa w Gdańsku

Tytuł pracy dyplomowej: „Optymalizacja procesu zarządzania projektem przy zastosowaniu metody łańcucha krytycznego”

Promotor: dr Dariusz Wieczorek

2000.06.19 Magister

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Chemii

Tytuł pracy magisterskiej: „Badania nad opracowaniem optymalnej metody ługowania związków wanadu ze zużytego katalizatora wanadowego”

Promotor: prof. dr hab. Mieczysław Trypuć

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu

- 2017 – obecnie** *Kierownik ds. Innowacji i Rozwoju Aplikacji w Departamencie „Pharmaceutical and Medical Products”, Chemische Fabrik Budenheim KG, Budenheim, Niemcy*
- 2020 - 2023** *Ekspert w ramach projektu BRIDGE Alfa (inicjatywa NCBR), Aligo Alfa sp. z o.o., Tczew, Polska*
- 2014 – 2017** *Kierownik ds. Rozwoju Biznesu w Departamencie „Pharma & Personal Care”, Chemische Fabrik Budenheim KG, Budenheim, Niemcy*
- 2012 – 2014** *Samodzielny Specjalista ds. Technologicznych w Dziale Inżynierii Procesowej, Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. w Starogardzie Gdańskim, Polska*
- 2007 – 2012** *Samodzielny Specjalista Technolog ds. Preformulacji w Dziale Preformulacji, Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. w Starogardzie Gdańskim, Polska*
- 2002 – 2007** *Technolog w Dziale Analizy Farmaceutycznej R&D, Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. w Starogardzie Gdańskim, Polska*

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

Tytuł osiągnięcia naukowego

„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”

Osiągnięcie naukowe wynikające z art. 219, ust. 1, pkt. 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce stanowi cykl 20 powiązanych tematycznie artykułów naukowych (A) i technicznych (T) opublikowanych w latach 2016 – 2023. 8 spośród prac składających się na osiągnięcie naukowe zostało opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych z listy filadelfijskiej, a ich łączna wartość współczynnika oddziaływania Impact Factor (IF) wynosi 33,840, natomiast łączna liczba punktów MNiSW wynosi 590.

Ponadto, efektem prac realizowanych w ramach osiągnięcia naukowego są dwa zgłoszenia wynalazku (P) w celu uzyskania patentu z lat 2018 – 2020.

Cykl powiązanych tematycznie prac zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Wykaz powiązanych tematycznie prac zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego.

Lp.	Publikacja	Punktacja	
		IF	MEiN
A1	Daniel Zakowiecki * , Tobias Hess, Grzegorz Banach, Jadwiga Paszkowska, Grzegorz Garbacz. Effect of intra- and extragranular addition of highly porous tribasic calcium phosphate on properties of immediate release acyclovir formulation - comparison with commercial tablets using compendial and biorelevant dissolution methods. <i>J Drug Deliv Sci Technol.</i> 2019 , <i>51</i> , 464-474	2,734	70
A2	Daniel Zakowiecki * , Maja Szczepanska, Tobias Hess, Krzysztof Cal, Barbara Mikolaszek, Jadwiga Paszkowska, Marcela Wiater, Dagmara Hoc, Grzegorz Garbacz. Preparation of delayed-release multiparticulate formulations of diclofenac sodium and evaluation of their dissolution characteristics using biorelevant dissolution methods. <i>J Drug Deliv Sci Technol.</i> 2020 , <i>60</i> , 101986	3,981	70
A3	Daniel Zakowiecki * , Maja Frankiewicz, Tobias Hess, Krzysztof Cal, Maciej Gajda, Justyna Dabrowska, Bartłomiej Kubiak, Jadwiga Paszkowska, Marcela Wiater, Dagmara Hoc, Grzegorz Garbacz, Dorota Haznar-Garbacz. Development of a biphasic-release multiple unit pellet system with diclofenac sodium using novel calcium-phosphate-based starter pellets. <i>Pharmaceutics</i> 2021 , <i>13(6)</i> , 805	6,525	100
A4	Michael Wagner, Tobias Hess, Daniel Zakowiecki * . Studies on the pH-dependent solubility of various grades of calcium phosphate-based pharmaceutical excipients. <i>J Pharm Sci.</i> 2022 , <i>111(6)</i> , 1749-1760	3,800	70
A5	Daniel Zakowiecki * , Tobias Hess, Krzysztof Cal, Barbara Mikolaszek, Grzegorz Garbacz, Dorota Haznar-Garbacz. Directly Compressible Formulation of Immediate Release Rosuvastatin Calcium Tablets Stabilized with Tribasic Calcium Phosphate. <i>Pharm Dev Technol.</i> 2022 , <i>27(4)</i> , 425-434	3.400	40
A6	Daniel Zakowiecki * , Peter Edinger, Markos Papaioannou, Tobias Hess, Bartłomiej Kubiak, Anna Terlecka. Exploiting synergistic effects of brittle and plastic excipients in directly compressible formulations of Sitagliptin phosphate and Sitagliptin hydrochloride. <i>Pharm Dev Technol.</i> 2022 , <i>27(6)</i> , 702-713	3.400	40
A7	Krzysztof Cal, Barbara Mikolaszek, Tobias Hess, Markos Papaioannou, Joanna Lenik, Patrycja Ciosek-Skibińska, Helene Wall, Jadwiga Paszkowska, Svitlana Romanova, Grzegorz Garbacz, Daniel Zakowiecki * . The use of calcium phosphate-based starter pellets for the preparation of sprinkle IR MUPS formulation of rosuvastatin calcium. <i>Pharmaceutics</i> 2023 , <i>16(2)</i> , 242	4,600	100
A8	Daniel Zakowiecki * , Margarethe Richter, Ceren Yucece, Annika Voelp, Maximilian Ries, Markos Papaioannou, Peter Edinger, Tobias Hess, Krystyna Mojsiewicz-Pieńkowska, Krzysztof Cal. Towards continuous manufacturing of liquisolid tablets containing simethicone and loperamide hydrochloride with the use of a twin-screw granulator. <i>Pharmaceutics</i> 2023 , <i>15(4)</i> , 1265	5,400	100

Lp.	Publikacja	Punktacja	
		IF	MEiN
T1	Marek Lachmann, Ravindra Tiwari, Daniel Żakowiecki *. Zastosowanie nowej substancji pomocniczej TRI-CAFOS® 200-7 w celu poprawy płynięcia proszków w technologii postaci leku. <i>Świat Przemysłu Farmaceutycznego</i> 1/2016, (35), 68-72	-	-
T2	Daniel Żakowiecki *, Ravindra Tiwari, Marek Lachmann, Tobias Hess. Fosforan wapnia – idealny partner w technologii tabletkowania bezpośredniego. <i>Świat Przemysłu Farmaceutycznego</i> 1/ 2017, 39, 34-39	-	-
T3	Daniel Żakowiecki *, Marek Lachmann, Tobias Hess. Beyond just a filler – application of calcium phosphates in direct compression formulations. <i>Express Pharma</i> 2017, 13(3), 90-92	-	-
T4	Daniel Żakowiecki *, Marek Lachmann, Tobias Hess. Hydroksyfosforan wapnia – tak wiele możliwości ukrytych w jednym związku chemicznym. <i>Świat Przemysłu Farmaceutycznego</i> 1/2018, (43), 52-58	-	-
T5	Daniel Żakowiecki *, Marek Lachmann, Tobias Hess. A new perspective on flow enhancement in solid oral dosage formulation – advantages of a unique glidant material TRI-CAFOS® 200-7 - Part 2. <i>Express Pharma</i> 2018, 14(4), 142-144	-	-
T6	Daniel Żakowiecki *, Marek Lachmann, Tobias Hess. A new perspective on flow enhancement in solid oral dosage formulation – advantages of a unique glidant material TRI-CAFOS® 200-7 - Part 1. <i>Express Pharma, Goa Pharma Summit Special</i> , November 2018, 17-19	-	-
T7	Daniel Żakowiecki , Marek Lachmann, Tobias Hess *. Eye on Excipients. <i>Tablets & Capsules</i> , 2019, 17(4), 39-43	-	-
T8	Daniel Żakowiecki *, Marek Lachmann, Tobias Hess. Tribasic calcium phosphate – one compound, so many possibilities (Part 2). <i>Express Pharma</i> 2019, 14(19), 33-35	-	-
T9	Daniel Żakowiecki *, Marek Lachmann, Tobias Hess. Tribasic calcium phosphate – one compound, so many possibilities (Part 1). <i>Express Pharma</i> 2019, 14(15), 54-56	-	-
T10	Daniel Żakowiecki *, Marek Lachmann, Vivienne Schaum, Tobias Hess. Novel starter pellets based on dibasic calcium phosphate anhydrous: properties and application. <i>Express Pharma</i> 2019, 15(01), 34-36	-	-
T11	Daniel Żakowiecki *, Marek Lachmann, Vivienne Schaum, Tobias Hess. Advantages of the use of calcium phosphate-based excipients in pharmaceutical formulations development. <i>Express Pharma</i> 2019, 15(02), 74-76	-	-
T12	Daniel Żakowiecki *, Marek Lachmann, Tobias Hess. Nowe możliwości sporządzania preparatów wielozbiornikowych z użyciem innowacyjnych peletek startowych PharSQ® Spheres CM. <i>Świat Przemysłu Farmaceutycznego</i> 4/2020, (54), 32-36	-	-

Lp.	Publikacja	Punktacja	
		IF	MEiN
P1	Daniel Zakowiecki , Tobias Hess, Christian Koch, Markos Papaioannou, Andre Huhn. Spherical beads for use in producing pharmaceutically active pellets. 2018 . Nr zgłoszenia patentowego: WO 2020/069987	-	-
P2	Daniel Zakowiecki , Tobias Hess, Markos Papaioannou. Beads comprising a buffer system. 2020 , Nr zgłoszenia patentowego: WO 2021/204572	-	-

* autor korespondencyjny

Opis indywidualnego wkładu habilitanta w powstanie każdej z wieloautorskich publikacji znajduje się w Wykazie osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny.

4.1. Omówienie celu naukowo-badawczego cyklu artykułów oraz osiągniętych wyników

4.1.1. Wprowadzenie

W skład praktycznie każdej postaci leku, bez względu na to czy jest to forma stała czy płynna, wchodzi, poza jedną lub kilkoma substancjami leczniczymi, przynajmniej jedna substancja pomocnicza (ang. excipient). Ich wzajemny stosunek jest zmienny i zależy głównie od dawki leku. Substancje pomocnicze są definiowane jako obojętne składniki inne niż substancja lecznicza, które w stosowanych ilościach nie wywierają działania farmakologicznego. Są one jednak niezbędne w składzie preparatu dla nadania mu właściwej formy, umożliwiającej bezpieczne przyjmowanie przez pacjenta. Mimo że większość substancji pomocniczych jest uważana za obojętne, to stosowane są one w określonych celach. Mogą, na przykład, tworzyć odpowiednie środowisko zapewniające utrzymanie wymaganej stabilności substancji leczniczej lub modyfikację jej właściwości farmakokinetycznych. [1-3]

W obszarze technologii stałych doustnych postaci leku, zadaniem substancji pomocniczych jest ułatwienie procesów technologicznych takich jak granulacja, tabletkowanie, kapsułkowanie, a także nadanie końcowej postaci leku odpowiednich właściwości fizycznych oraz zapewnienie stabilności i skuteczności działania. Ze względu na pełnione funkcje można je podzielić na pięć głównych grup:

- Substancje wypełniające (ang. fillers / diluents) stosowane są w celu nadania końcowej formie leku odpowiedniej masy i objętości. Gatunki gruboziarniste przeznaczone do tabletkowania bezpośredniego charakteryzują się zwykle korzystnymi właściwościami tabletkującymi i dobrą sypkością. W powszechnym użyciu są różne typy laktozy, celulozy mikrokryształicznej, fosforanów wapnia, skrobi a także mannitol i sorbitol. W technologii farmaceutycznej często wykorzystywane są połączenia dwóch substancji wypełniających

o różnych właściwościach fizycznych, np. kruchej laktozy i plastycznej celulozy mikrokrystalicznej.

- Substancje wiążące (lepiszcza) (ang. binders) ułatwiają łączenie ziaren proszków w większe agregaty, tak aby nadać im odpowiednią wielkość i wytrzymałość mechaniczną. Mogą być używane zarówno w procesach granulacji, jak i w bezpośrednim tabletkowaniu. Nadal stosowane są kleiki ze skrobi ziemniaczanej, kukurydzianej, ryżowej, pszenicznej. Nowoczesne substancje wiążące obejmują pochodne celulozy (np. hydroksypropylometyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, etyloceluloza), polialkohol winylowy, poliwinylpirolidon, i in.
- Substancje rozsadzające (ang. disintegrants) powodują szybki rozpad tabletek/kapsułek/granulek w środowisku wodnym, ułatwiając uwolnienie zawartych w nich substancji leczniczych. Tradycyjnie stosowane substancje rozsadzające to skrobia, skrobia modyfikowana, celuloza mikrokrystaliczna. Obecnie szeroko używane są tzw. superdezintegranty, do których należą kroskarmeloza sodu, krospowidon, glikolan sodowy skrobi.
- Substancje poślizgowe (ang. glidants) poprawiają zdolność płynięcia proszków, zapewniając ich odpowiedni przepływ przez rurociągi, leje zasypowe, systemy dozowania w tabletkarkach oraz kapsułkarkach. Najpowszechniej stosowane są krzemionka koloidalna, krzemionka strącana oraz talk.
- Substancje smarujące (ang. lubricants) zmniejszają tarcie pomiędzy cząstkami proszku/ziarnami granulatu podczas tabletkowania i ułatwiają wypchnięcie uformowanej tabletki z matrycy poprzez zmniejszenie tarcia pomiędzy jej bocznymi ścianami a ścianami matrycy. Zapobiega to zatarciu tabletkarki i zmniejsza zużycie stempli i matryc. Najbardziej znaną substancją smarującą jest stearynian magnezu. Ponadto w technologii postaci leku zastosowanie znalazły: kwas stearynowy, stearynian wapnia, fumaran sodowo stearylowy.

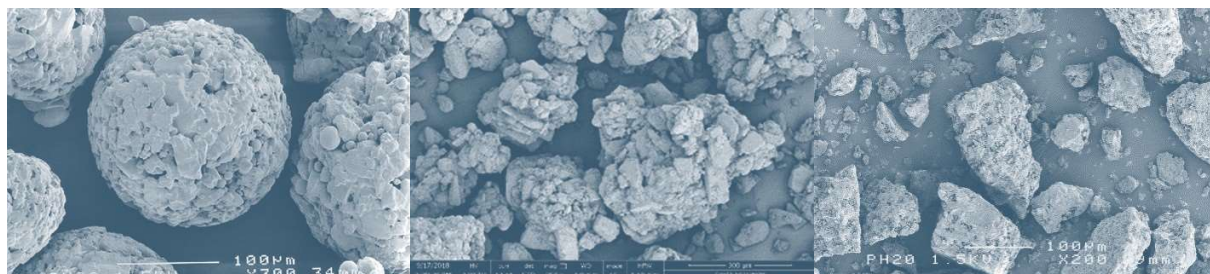
W zależności od właściwości substancji leczniczej, w skład preparatów mogą wchodzić składniki pozwalające zabezpieczyć ją przed wpływem czynników zewnętrznych (np. wilgoć, światło), solubilizatory, surfaktanty, przeciwutleniacze, konserwanty, substancje poprawiające wygląd, smak i zapach leku. [1,4-6] Oddzielną dużą grupę produktów stanowią substancje/mieszanki stosowane do powlekania tabletek, granulatów, peletek. [7-9]

Uwaga naukowców i specjalistów zajmujących się technologią postaci leku skupia się zwykle na substancji leczniczej, która jest najważniejszym składnikiem preparatu. Podobnie, współczesna literatura naukowa zajmuje się głównie innowacyjnymi postaciami leku, czy też nowoczesnymi technologiami, np. mikrosfery, tabletki wytwarzane techniką druku 3D, zastosowanie nanotechnologii w przemyśle farmaceutycznym i in. [10-14] Substancje pomocnicze nie są traktowane priorytetowo, a publikowane w ostatnim czasie artykuły naukowe są albo pracami przeglądowymi, lub dotyczą obszaru jakości i bezpieczeństwa ich stosowania. [15-21] Wyjątkiem są specjalistyczne substancje pomocnicze, takie jak cyklodekstryny, czy też polimery

używane w technologii ekstruzji na gorąco (ang. Hot Melt Extrusion) jako nośniki w stałych rozproszeniach i stałych roztworach (ang. amorphous solid dispersions, solid solutions). [22-28] Niewiele jest publikacji szczegółowo prezentujących zagadnienia stricte technologiczne związane z właściwościami substancji pomocniczych, jak te publikowane w latach 70 i 80 ubiegłego wieku. [29-35] Tę tematykę podejmują raczej sami producenci substancji pomocniczych, a informacje publikowane są w czasopismach branżowych lub w postaci ulotek informacyjnych (tzw. white papers). Często dostarczają one bardzo szczegółowe dane techniczne, a także porównania różnych typów substancji pomocniczych. [36-38] Nie są to jednak prace publikowane w recenzowanych czasopismach z listy filadelfijskiej i nie stanowią podstawy do aktualizacji podręczników akademickich. Pod tym względem studenci nie zdobywają najnowszej wiedzy z dziedziny technologii postaci leku. W późniejszej pracy zawodowej stosują często metodę intuicyjnego dodawania kolejnych substancji czynnych, aż do osiągnięcia w miarę zadowalających wyników, co skutkuje opracowaniem bardzo złożonych formułacji.

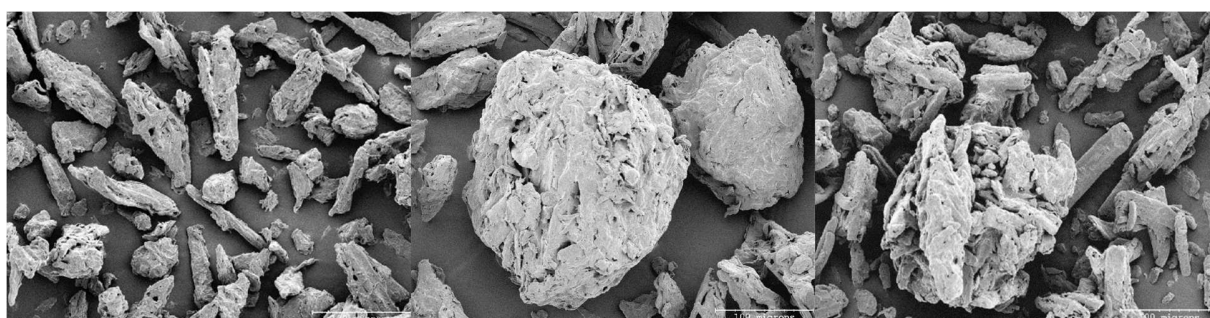
Związki chemiczne, wykorzystywane w technologii postaci leku jako substancje pomocnicze, dostępne są obecnie w postaci licznych produktów o zróżnicowanych rozmiarach i morfologii cząstek, a także właściwościach fizycznych i użytkowych. Koncentrując się jedynie na najbardziej popularnych, kategoryzowanych jako substancje wypełniające w produkcji stałych doustnych postaci leku, tj. na laktozie, celulozie mikrokrystalicznej czy też fosforanach wapnia, to dostępne są one na rynku w kilkudziesięciu różnych gatunkach, produkowanych przez wielu producentów na drodze zróżnicowanych procesów technologicznych.

- Laktoza jest uniwersalną substancją wypełniającą / rozcieńczającą, która charakteryzuje się dobrą rozpuszczalnością w wodzie. Podczas tabletkowania jej cząstki ulegają głównie kruchemu pękaniu i fragmentacji. W technologii postaci leku stosowane są dwa typy laktozy, tj. bezwodna i uwodniona (jednowodna), które posiadają swoje monografie farmakopealne. W sprzedaży dostępne są bardzo dobrej jakości proszki wytwarzane na drodze mielenia, przesiewania, granulacji lub suszenia rozpyłowego, pochodzące od wielu producentów. Gatunki te, poza różnicami w wielkości i strukturze cząstek (Rycina 1), charakteryzują się odmiennymi właściwościami reologicznymi oraz podatnością na kompresję. [36, 39,40]



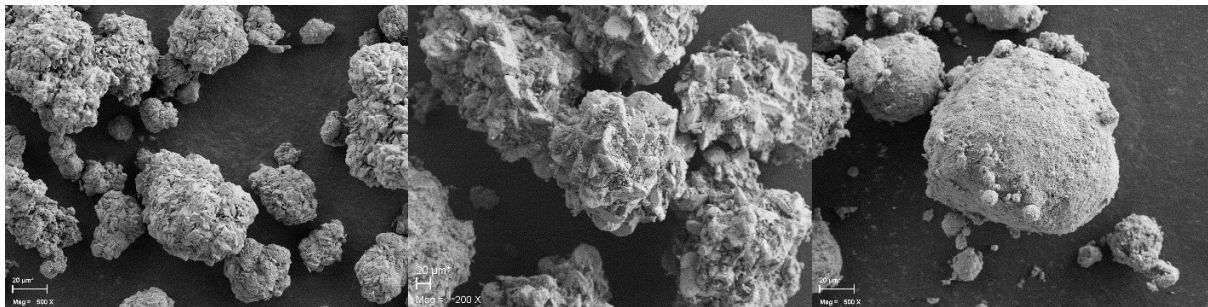
Ryc.1. Struktura cząstek wybranych typów laktozy; od lewej: laktoza jednowodna suszona rozpyłowo, laktoza jednowodna granulowana, laktoza bezwodna. [41]

- Celuloza mikrokrystaliczna w produkcji tabletek używana jest jako substancja wypełniająca, wiążąca oraz rozsadzająca. Jest ona nierozpuszczalna w wodzie, ale w roztworach wodnych ulega pęcznieniu. Podczas tabletkowania włókna celulozy mikrokrystalicznej ulegają deformacji plastycznej, nadając tabletkom bardzo dobrą wytrzymałość mechaniczną. Podobnie jak w przypadku laktozy, komercyjnie dostępnych jest wiele odmian różniących się rozkładem wielkości cząstek, gęstością, zawartością wilgoci, oferowanych przez wielu wytwórców. W zależności od właściwości fizycznych i technologicznych znajdują one specyficzne zastosowania w produkcji stałych doustnych postaci leku. *Rycina 2* przedstawia porównanie kilku powszechnie stosowanych gatunków celulozy mikrokrystalicznej.



Ryc.2. Struktura cząstek wybranych typów celulozy mikrokrystalicznej; od lewej: typ 101, typ 200 oraz typ 302. [42]

- Spośród soli wapniowych kwasu ortofosforowego (fosforanów wapnia) w przemyśle farmaceutycznym zastosowanie znalazły wodorofosforan wapnia (bezwodny i uwodniony) oraz hydroksyfosforan wapnia (trójzasadowy fosforan wapnia, hydroksyapatyt). Związki te nie rozpuszczają się w wodzie, ale rozpuszczają się w rozcieńczonych kwasach, np. kwasie solnym. Fosforany wapnia są substancjami kruchymi, których kryształy pod wpływem nacisku stempli tabletkarki ulegają kruchemu pękaniu i fragmentacji. W porównaniu z laktozą i celulozą mikrokrystaliczną, jedynie kilku producentów oferuje te substancje pomocnicze w jakości odpowiedniej dla przemysłu farmaceutycznego. W sprzedaży znajdują się proszki różniące się wielkością cząstek i właściwościami, używane zarówno w procesach granulacji oraz bezpośrednim tabletkowaniu (*Rycina 3*).



Ryc.3. Struktura cząstek (od lewej) bezwodnego wodorofosforanu wapnia, dwuwodnego wodorofosforanu wapnia oraz hydroksyfosforanu wapnia. [43]

Poza fosforanami wapnia, spośród substancji pomocniczych kategoryzowanych jako nieorganiczne (sole mineralne), w technologii stałych doustnych postaci leku szerokie zastosowanie znalazły, między innymi, dwutlenek krzemu (krzemionka) i hydroksykrzemian magnezu (talk) jako substancje poślizgowe, węglan wapnia jako substancja wypełniająca, czy też dwutlenek tytanu jako biały barwnik.

Dla każdego naukowca, czy też specjalisty zajmującego się opracowywaniem nowych produktów leczniczych zarówno tych oryginalnych jak i generycznych, kluczowe jest dogłębne poznanie i zrozumienie właściwości fizycznych oraz technologicznych nie tylko substancji leczniczych, ale także substancji pomocniczych użytych w składzie leku. Może to wydatnie skrócić czas rozwoju nowych formułacji, a także uprościć skład leku i zoptymalizować proces jego wytwarzania. Przyczyni się to, z jednej strony, do zmniejszenia kosztów produkcji, co będzie miało przełożenie na pacjenta i koszty terapii, ale także zmniejszy negatywny wpływ na środowisko naturalne.

4.1.2. Założenia i cel badań

Prace badawcze, wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego, obejmują zagadnienia praktyczne z zakresu technologii stałych doustnych postaci leku, ze szczególnym niewzględnieniem substancji pomocniczych i ich roli w technologii farmaceutycznej.

Celem prac podjętych w ramach osiągnięcia naukowego i zaprezentowanych w cyklu artykułów technicznych **T1 - T12** oraz publikacji **A1 – A8** 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. W założeniu, stałoby się to podstawą do określenia kierunków badań pozwalających na znalezienie nowych zastosowań tychże substancji pomocniczych w technologii stałych doustnych postaci leku, a także opracowania innowacyjnych gatunków substancji pomocniczych. W zakresie prac badawczych zaplanowano także badania synergistycznego efektu wynikającego z jednoczesnego zastosowania w składzie preparatów

lecniczych substancji pomocniczych reprezentujących różne mechanizmy deformacji podczas tabletkowania i ich wpływ na właściwości wyprodukowanych stałych doustnych form leku.

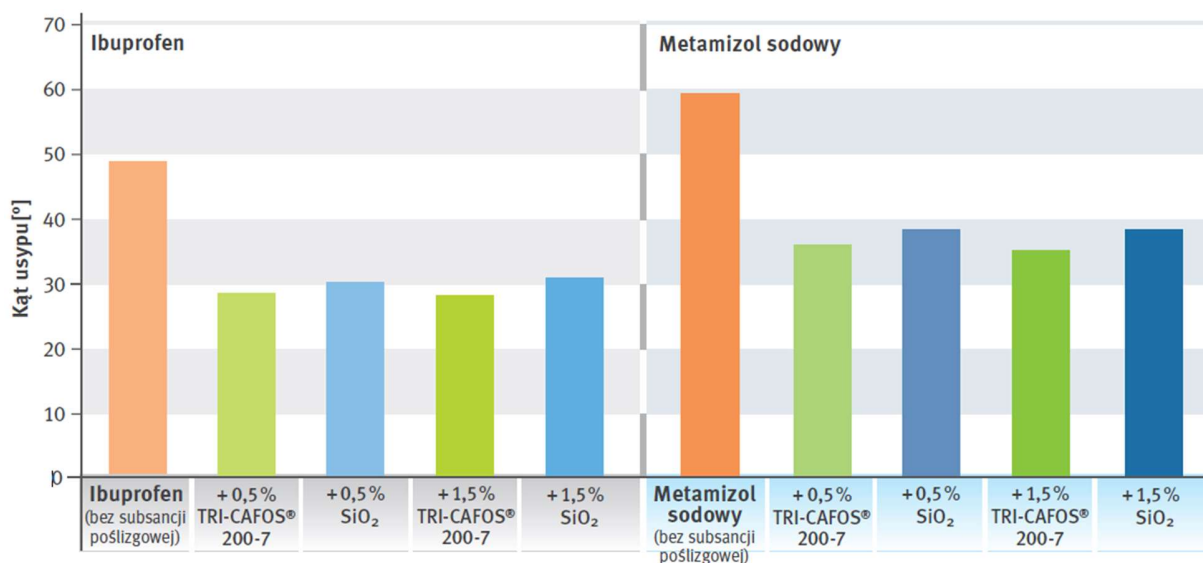
Zgromadzone doświadczenia i obserwacje pozwoliły na opracowanie nowego typu substancji pomocniczych współprzetwarzanych w postaci neutralnych peletek startowych i ich komercjalizację (zgłoszenie patentowe **P1**). Zakres prac obejmował więc także badania właściwości użytkowych nowo opracowanych produktów i porównanie ich własności z innymi dostępnymi na rynku produktami tego typu. Ponadto opracowano innowacyjne, funkcjonalne peletki startowe buforowane, o kwaśnym, obojętnym lub zasadowym pH mikrośrodowiska (zgłoszenie patentowe **P2**).

4.1.3. Omówienie wyników badań

W pierwszej części cyklu przedstawiono badania, których celem było poznanie i dogłębne zrozumienie właściwości funkcjonalnych i technologicznych różnych typów fosforanów wapnia stosowanych w technologii stałych doustnych postaci leku jako substancje pomocnicze. W badaniach skoncentrowano się na gatunkach przeznaczonych do tabletkowania bezpośredniego. Uzyskane dane zaprezentowano w artykułach technicznych **T1 - T9** oraz **T11**.

W badaniach przedstawionych w artykułach **T1, T4 - T8** analizowano możliwości wykorzystania drobnoziarnistego gatunku hydroksyfosforanu wapnia (o nazwie handlowej TRI-CAFOS® 200-7 jako substancji poślizgowej, w celu poprawy sypkości proszków charakteryzujących się słabymi właściwościami płynięcia. Na przykładzie dwóch substancji leczniczych, ibuprofenu oraz metamizolu sodowego, wykazano skuteczne działanie tej substancji pomocniczej jako środka poślizgowego. Efektywność działania, charakteryzowana za pomocą pomiaru kąta usypu, była porównywalna do najpowszechniej stosowanej w przemyśle farmaceutycznej substancji poślizgowej, krzemionki koloidalnej o nazwie handlowej Aerosil® 200 (*Rycina 4*).

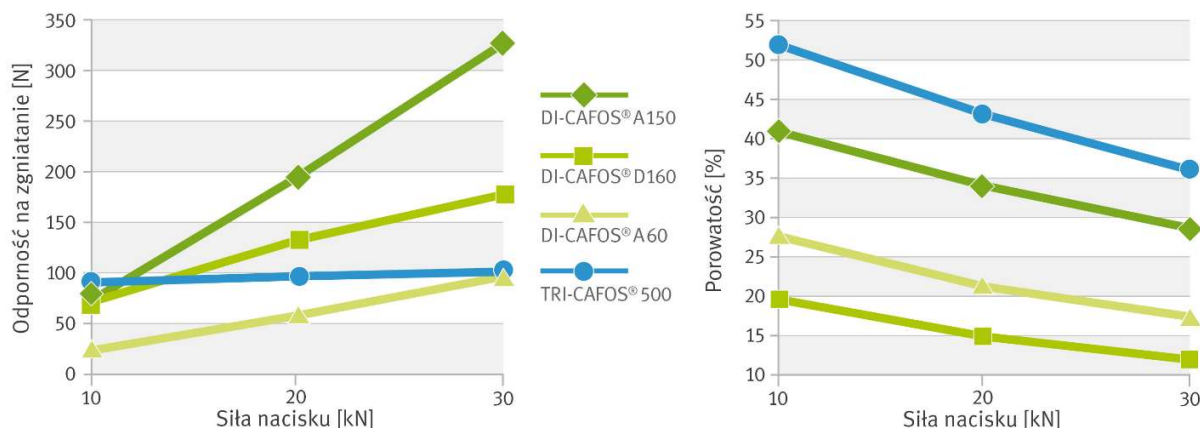
W porównaniu z innymi substancjami używanymi w technologii postaci leku, dużą zaletą drobnoziarnistego trójzasadowego fosforanu wapnia jest znacznie mniejsze pylenie. Wynika to z relatywnie dużego ciężaru właściwego tego materiału. Obniżona emisja pyłów redukuje narażenie operatorów podczas pracy i zwiększa bezpieczeństwo stosowania.



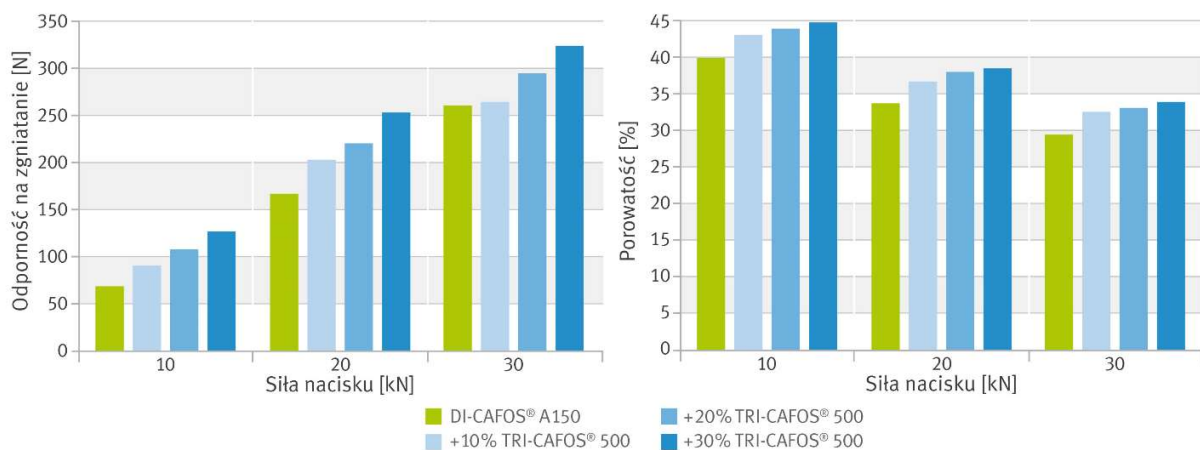
Ryc.4. Wpływ rodzaju i ilości substancji poślizgowej na kąt usypu mieszanin z ibuprofenem oraz metamizolem sodowym.

W artykułach **T2**, **T3** i **T7** przedstawiono porównanie właściwości tabletkujących bezwodnego wodorofosforanu wapnia (zbadano dwa rodzaje o nazwach handlowych DI-CAFOS® A150 i DI-CAFOS® A60), dwuwodnego wodorofosforanu wapnia (DI-CAFOS® D160) oraz hydroksyfosforanu wapnia (TRI-CAFOS® 500) (Rycina 5). Przykładowe wyniki badań pokazane na Rycinie 4 wskazują, że zarówno wodorofosforan wapnia bezwodny (DI-CAFOS® A150), jak i dwuwodny (DI-CAFOS® D160) posiadają bardzo dobre właściwości tabletkujące (podatność na kompresję). Nawet przy zastosowaniu stosunkowo niskich sił nacisku pozwalają one wytworzyć tabletki o bardzo dużej odporności mechanicznej na zgniatanie (twardości), przy czym, w przypadku pierwszej z wymienionych substancji wpływ siły nacisku na twardość tabletek jest znacznie bardziej wyraźny. DI-CAFOS® A60 jest materiałem o wyjątkowo dużej gęstości i bardzo małej porowatości. Aby uzyskać tabletki o odpowiedniej twardości należy użyć większych sił nacisku. W artykule **T11** wykazano duże różnice we właściwościach technologicznych tych samych typów fosforanów wapnia pochodzących z różnych źródeł, które mogą mieć istotny wpływ na właściwości końcowej formy leku.

TRI-CAFOS® 500 sam w sobie nie wykazuje dobrych właściwości tabletkujących, ale stosowany w ilości 10 – 30 %, dzięki silnie rozwiniętej powierzchni właściwej, zwiększa siłę wiążącą i pomaga uzyskać tabletki o bardzo dużej twardości, a jednocześnie zwiększonej porowatości (Rycina 6). Porowatość tabletki jest parametrem niezwykle istotnym, szczególnie dla tabletek o natychmiastowym uwalnianiu substancji leczniczej. Obecność wolnych przestrzeni pomaga na szybkie wnikanie płynów do wnętrza tabletki i działanie substancji rozsadzających. Tematykę tę podjęto także w artykule **T9**.



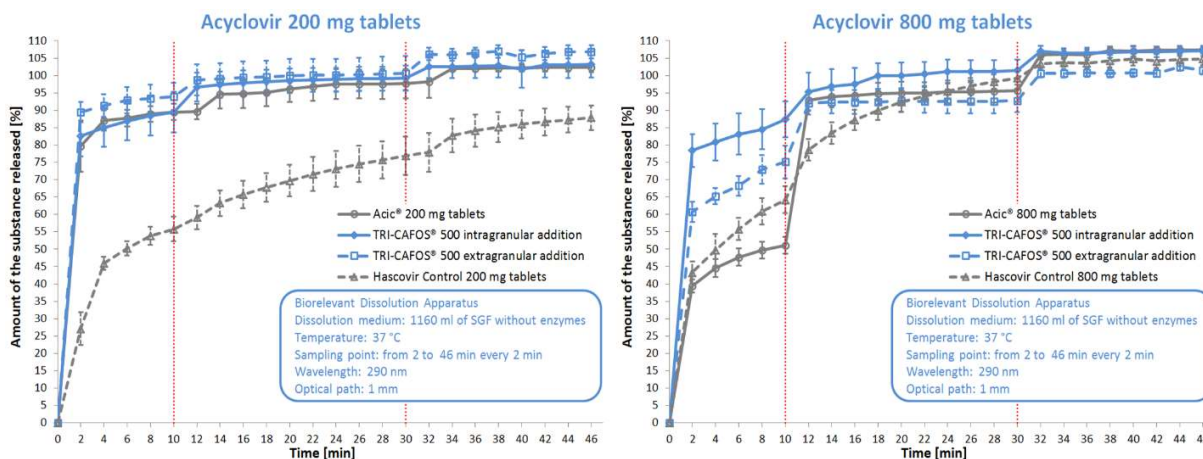
Ryc. 5. Porównanie twardości i porowatości tabletek placebo zawierających różne rodzaje fosforanów wapnia przeznaczonych do tabletkowania bezpośredniego, prasowanych z użyciem zwiększających się sił nacisku.



Ryc. 6. Wpływ dodatku hydroksyfosforanu wapnia (TRI-CAFOS® 500) na twardość i porowatość tabletek placebo prasowanych z użyciem zwiększających się sił nacisku.

Zgromadzone dane i doświadczenia zostały wykorzystane do opracowania formułacji tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, zawierających jako modelową substancję leczniczą acyklowir w dawkach 200 mg, 400 mg oraz 800 mg. Substancja lecznicza została wybrana z uwagi na bardzo słabe właściwości płynięcia spowodowane dużą zawartością wody. Ponadto sporządzone tabletki wykazywały tendencję do wieczkowania. Zakres rozwiązań technologicznych ograniczała bardzo duża zawartość acyklowiru w składzie preparatu (ponad 83%). W toku prac opisanych w artykule A1 zbadano wpływ porowatego, gruboziarnistego hydroksyfosforanu wapnia (TRI-CAFOS® 500) na właściwości fizyczne oraz efektywność działania opracowanej formułacji. W szczególności analizowano wpływ sposobu dodania hydroksyfosforanu wapnia w procesie granulacji na mokro z użyciem granulatora szybkoobrotowego, tj. do wnętrza granulatu (ang. intragranular) oraz na zewnątrz wytworzonego granulatu (ang. extragranular). Właściwości sporządzonych tabletek porównano z dostępnymi na

rynku preparatami z acyklowirem stosując m.in. biogodne metody badania dostępności farmaceutycznej leku z użyciem aparatu Biorelevant Dissolution Stress Test Device (*Rycina 7*).

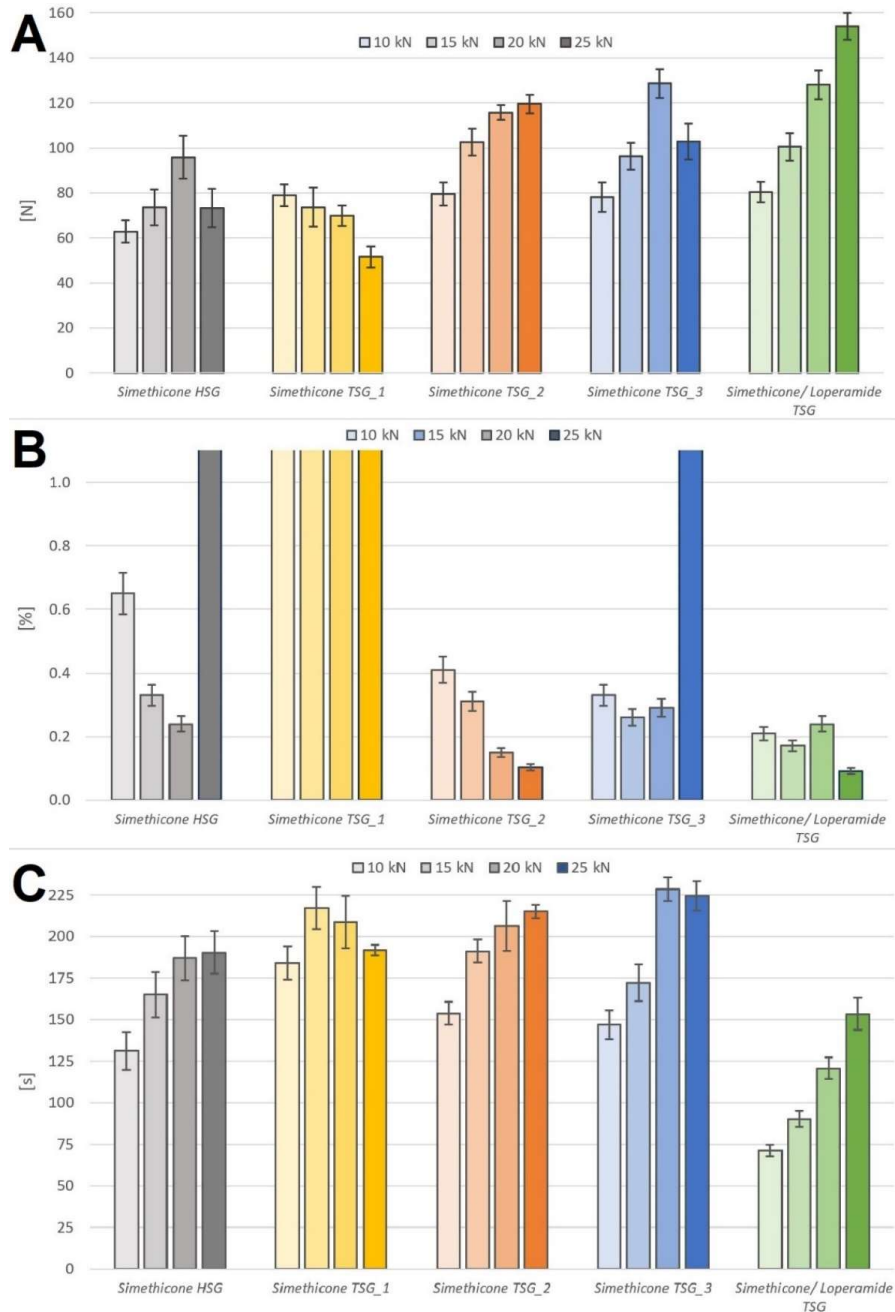


Ryc.7. Porównanie profili uwalniania skrajnych dawek (200 mg i 800 mg) tabletek z acyklowirem uzyskanych z użyciem aparatu Biorelevant Dissolution Stress Test Device firmy Physiolution.

Opracowana formuła była proporcjonalna w odniesieniu do substancji leczniczej i składników pomocniczych, dzięki czemu tabletki o wszystkich dawkach przygotowane zostały z tej samej mieszaniny tabletkowej. Zastosowanie porowatego trójzasadowego fosforanu wapnia, umożliwiło wytworzenie tabletek charakteryzujących się krótkim czasem rozpadu i dobrymi właściwościami mechanicznymi. Sposób użycia hydroksyfosforanu wapnia (do wewnątrz lub na zewnątrz granulatu) miał wpływ zarówno na wytrzymałość mechaniczną tabletek, jak również na szybkość uwalniania acyklowiru. Pierwszy powodował szybszy rozpad tabletek i uwalnianie substancji leczniczej, natomiast dodatek na zewnątrz granulatu prowadził do uzyskania tabletek o lepszych parametrach wytrzymałości mechanicznej. Badania dostępności farmaceutycznej przeprowadzone zarówno w warunkach opisanych w odpowiedniej monografii farmakopealnej jak i biogodnych z użyciem aparatu Biorelevant Dissolution Stress Test Device wykazało bardzo szybkie uwalnianie i rozpuszczanie acyklowiru z opracowanej formuły, korzystne i mniej zmienne w porównaniu z badanymi preparatami komercyjnymi.

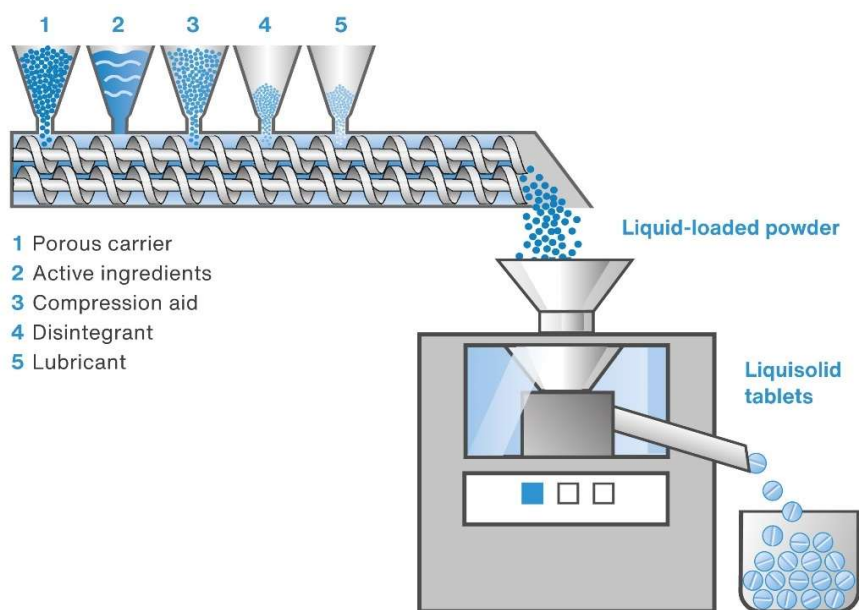
W artykułach **T4** oraz **T8** opisano sposób wykorzystania dużej porowatości i silnie rozwiniętej powierzchni właściwej gruboziarnistego hydroksyfosforanu wapnia (TRI-CAFOS® 500) do wiązania płynnej substancji aktywnej, symetykonu, i wytwarzania tabletek z frakcją płynną typu liquisolid. W artykule **A8** przedstawiono dalsze prace badawcze porównujące możliwości produkcji tabletek zawierających symetykon z użyciem granuladora szybkoobrotowego oraz granuladora dwuślimakowego. Przeprowadzone eksperymenty wykazały duży wpływ zarówno użytego urządzenia produkcyjnego, jak i warunków prowadzenia procesu na właściwości reologiczne wytworzonych mas tabletkowych oraz otrzymanych tabletek z frakcją płynną (*Rycina 8*). Zakres prac obejmował ponadto sprawdzenie możliwości sporządzania tabletek

typu liquisolid zawierających kombinację dwóch substancji aktywnych, symetykonu i chlorowodorku loperamidu, stosując granulator dwuślimakowy i zoptymalizowane we wcześniej opisanym testach parametry procesu.



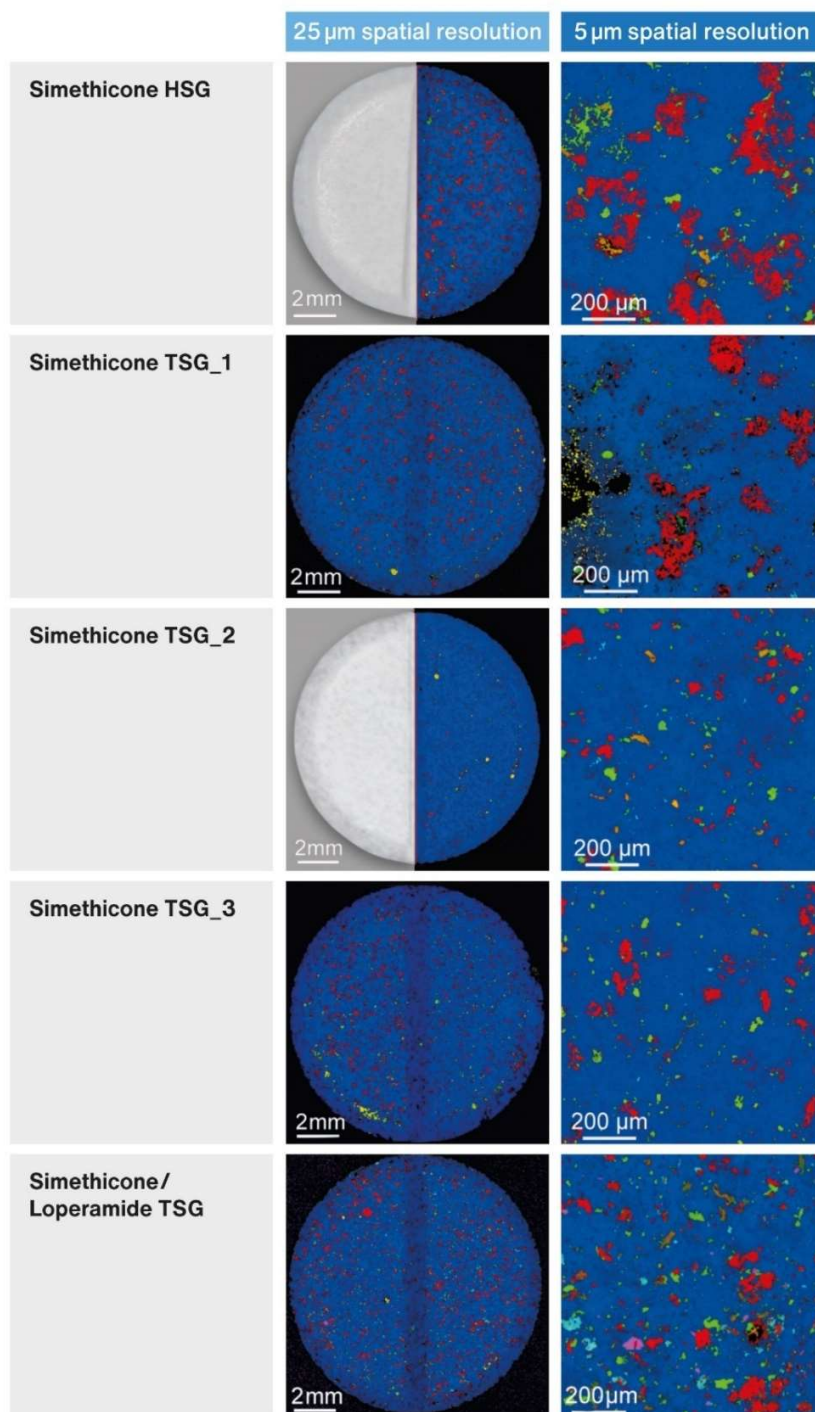
Ryc.8. Porównanie odporności mechanicznej na zgniatanie (A) i na ścieranie (B) oraz czasu rozpadu (C) tabletek z symetykonem sporządzonych z użyciem granulatora szybkoobrotowego (HSG), trzech ustawień granulatora dwuślimakowego (TSG) oraz tabletek zawierających kombinację symetykonu i chlorowodorku loperamidu wytworzonych za pomocą TSG, tabletkowanych stosując siły nacisku z zakresu 10 – 25 kN.

Produkcja ciągła staje się nowym standardem technologicznym w przemyśle farmaceutycznym, oferując wiele korzyści w porównaniu z tradycyjną produkcją seryjną. Problem wykorzystania fosforanów wapnia w produkcji ciągłej stałych doustnych postaci leku podjęto w opisanych w artykule **A8** pracach badawczych. Wykazano, że zastosowanie granulatora dwuślimakowego umożliwiło ciągle przygotowywanie masy tabletkowej, która była bezpośrednio prasowana do postaci tabletki – schemat ideowy procesu przedstawiono na *Rycinie 9*. Substancje pomocnicze będące solami wapniowymi kwasu ortofosforowego wydają się być tutaj szczególnie korzystne ze względu na swoją dużą masę właściwą oraz dobre parametry płynięcia. Dzięki takim właściwościom ułatwiają grawitacyjne dozowanie z dobrą precyzją, co przekłada się na jednolite rozmieszczenie składników w otrzymanym produkcie końcowym.



Ryc.9. Schemat ideowy linii do wytwarzania tabletek obciążonych płynem w sposób ciągły.

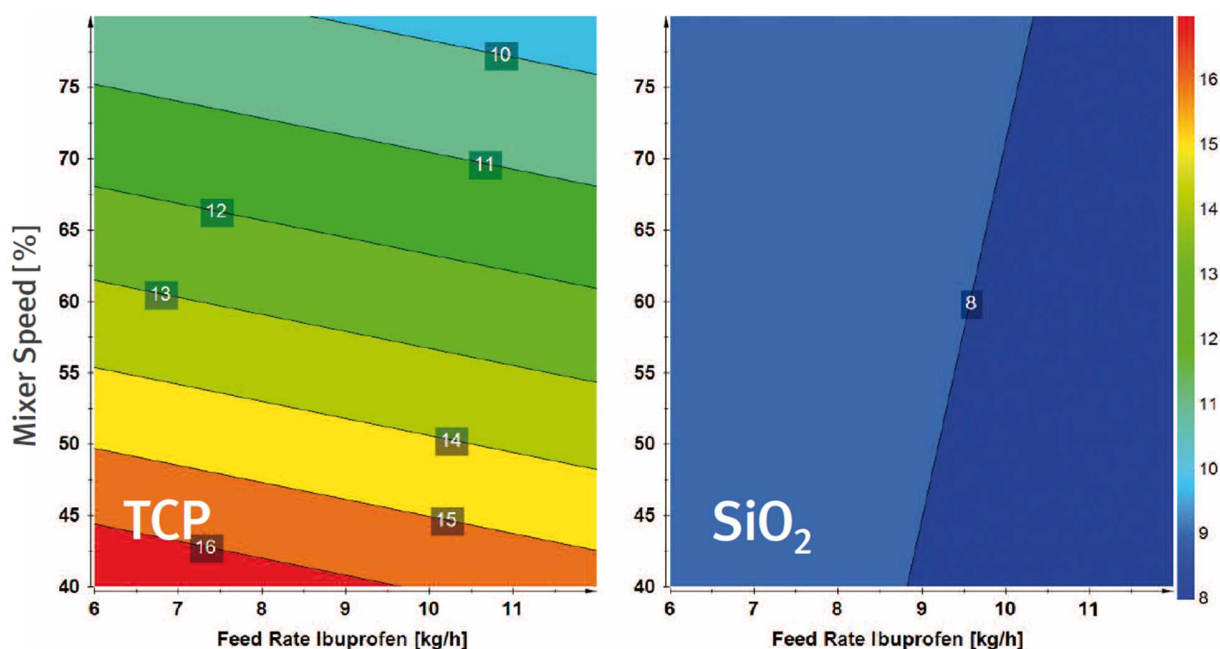
Wpływ zastosowanych parametrów procesowych na przestrzenną dystrybucję poszczególnych składników opracowanych formułacji w wytworzonych tabletkach typu liquisolid charakteryzowano za pomocą techniki mapowania ramanowskiego (*Rycina 10*). Badania pokazały, że produkcja ciągła z wykorzystaniem granulatora dwuślimakowego umożliwia stosunkowo proste dostosowanie parametrów procesowych tak, aby sporządzone tabletki charakteryzowały się jednolitą dystrybucją substancji wchodzących w ich skład, optymalnymi parametrami fizycznymi (patrz *Rycina 8*) oraz odpowiednią efektywnością działania.



Ryc.10. Mapy ramanowskie tabletek liquisolid z symetykonem oraz kombinacją symetykonu i chlorowodorku loperamidu zarejestrowanych z rozdzielczością przestrzenną 25 μm i 5 μm . Różne kolory wskazują lokalizację poszczególnych składników: granatowy – hydroksyfosforan wapnia z zaabsorbowanym symetykonem, niebieski – cząstki hydroksyfosforanu wapnia, czerwony – bezwodny wodorofosforan wapnia, zielony – stearynian magnezu, pomarańczowy – kroscarmeloza sodowa, różowy – chlorowodorek loperamidu.

Częstym problemem występującym podczas produkcji ciągłej farmaceutyków jest słaba zdolność płynięcia substancji leczniczych. Poprawa tego parametru jest niezbędna do zapewnienia stabilności procesu produkcyjnego oraz odpowiedniej jakości produktu leczniczego. Jednym z rozwiązań jest zastosowanie substancji poślizgowych w celu poprawy sypkości mieszanin proszków, stanowiące dobrą alternatywę dla procesów granulacji. W artykule T6 porównano trójzasadowy fosforan wapnia oraz koloidalny dwutlenek krzemu pod kątem ich wydajności w procesie ciągłego mieszania z modelową substancją leczniczą, ibuprofenem. Wyniki badań były wcześniej prezentowane w postaci doniesienia naukowego podczas sesji plakatowej w trakcie konferencji naukowej 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology w 2018 roku. [44]

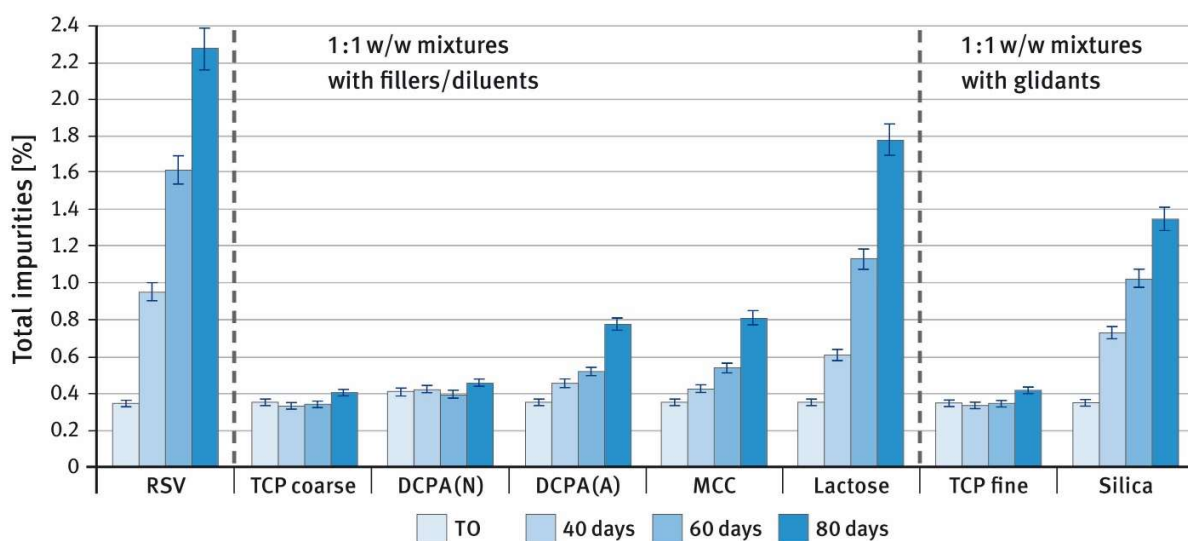
Przeprowadzone badania z użyciem grawimetrycznego podajnika ślimakowego K-Tron KT20 (Coperion K-Tron, NJ, USA) pokazały, że droбноziarnisty hydroksyfosforan wapnia TCP (TRICAFOS® 200-7), w porównaniu z koloidalnym dwutlenkiem krzemu (SiO_2), wykazywał lepszą wydajność w procesie mieszania realizowanego w sposób ciągły. Rycina 11 przedstawia współczynnik płynięcia (ang. flow function) mieszanin ibuprofenu i substancji poślizgowej (99 : 1% m/m) sporządzonych ze zmiennymi prędkościami mieszania i podawania proszków. We wszystkich badanych zakresach parametrów procesowych, trójzasadowy fosforan wapnia wykazywał bardzo dobrą zdolność poprawy sypkości ibuprofenu, substancji leczniczej charakteryzującej się słabą zdolnością płynięcia.



Ryc.11. Współczynnik płynięcia (ang. flow function) mieszanin ibuprofenu i substancji poślizgowej (99 : 1% m/m) sporządzonych przy różnych szybkościach podawania proszków i mieszania w grawimetrycznym podajniku ślimakowym.

W opisanych wyżej pracach badawczych będących przedmiotem artykułów **T4 - T6, T8, T9, A1 i A8** analizowano możliwości wykorzystania właściwości funkcjonalnych różnych gatunków hydroksyfosforanu wapnia w technologii postaci leku. Pod względem chemicznym trójzasadowy fosforan wapnia ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) zawiera prawie 40% jonów wapnia. Dzięki temu hydroxyapatyty od dawna stosowane są do wzbogacania żywności w składniki mineralne (fortyfikacji) oraz w suplementach diety. W artykule **A5** opisano sposób wykorzystania dużego stężenia kationów wapnia oraz obojętnego mikrośrodowiska wytwarzanego przez hydroxyapatyty do chemicznej stabilizacji substancji leczniczej z grupy statyn, rozuwastatyny wapnia, w tabletkach wytwarzanych na drodze tabletkowania bezpośredniego.

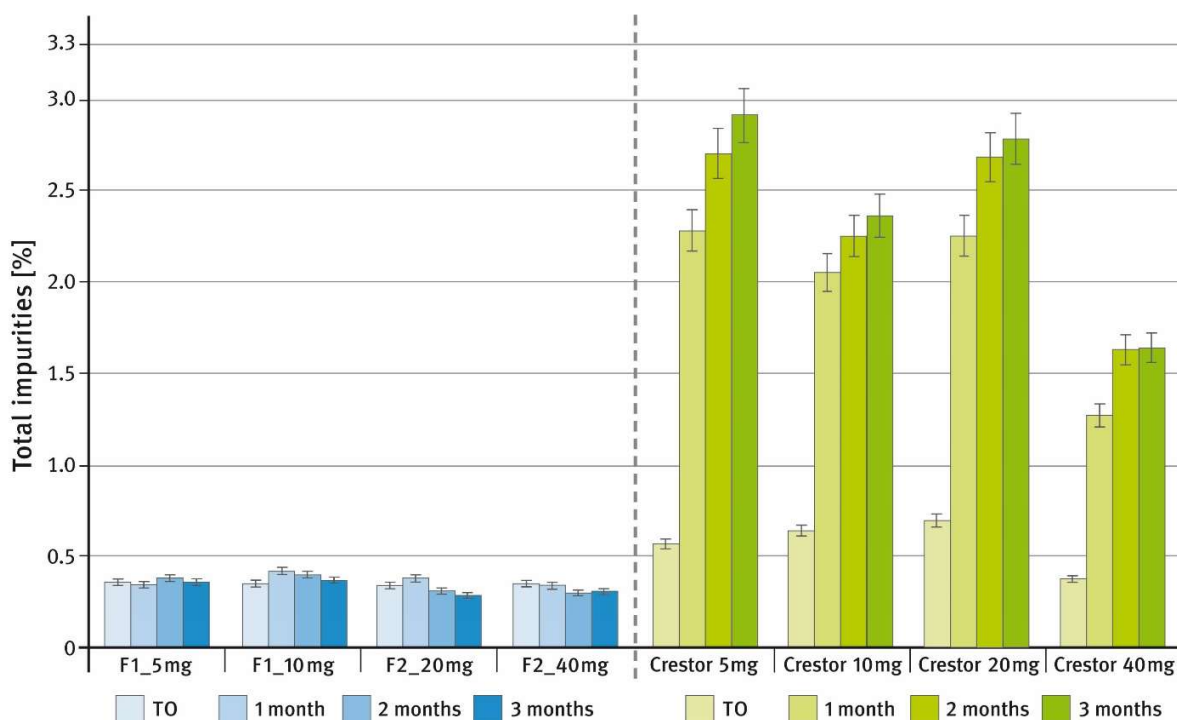
W pierwszym etapie prac przeprowadzono testy zgodności substancji leczniczej i substancji pomocniczych (*Rycina 12*). Wyniki przedstawione są w postaci zmian sumy zanieczyszczeń (ang. total impurities) zmierzonych w próbkach bezpośrednio po przygotowaniu oraz w ciągu 80 dni przechowywania w warunkach stresowych (50 °C / 80% wilgotności względnej powietrza). Badania wykazały, że rozuwastatyna wapnia przechowywana sama jest niestabilna chemicznie. W mieszaninach z popularnymi substancjami pomocniczymi stosowanymi w technologii postaci leku widoczna jest stabilizacja leku. Najlepszą stabilność rozuwastatyna wapniowa wykazywała w mieszaninach z trójzasadowym fosforanem wapnia oraz wodorofosforanem wapnia. Najmniej korzystne wyniki otrzymano dla laktozy oraz dwutlenku krzemu, które są substancjami o charakterze kwasowym.



Ryc.12. Testy zgodności rozuwastatyny wapnia (RSV) i substancji pomocniczych: TCP coarse i fine – hydroksyfosforan wapnia grubo- i drobnoziarnisty, DCPA (N) i (A) – wodorofosforan wapnia o neutralnym i kwasowym charakterze, MCC – celuloza mikrokrystaliczna, lactose – laktoza jednowodna, silica – dwutlenek krzemu.

Na podstawie przeprowadzonych badań opracowano kompozycje farmaceutyczne tabletek zawierających rozuwastatynę wapnia w dawkach 5 mg, 10 mg, 20 mg i 40 mg, które oparte były

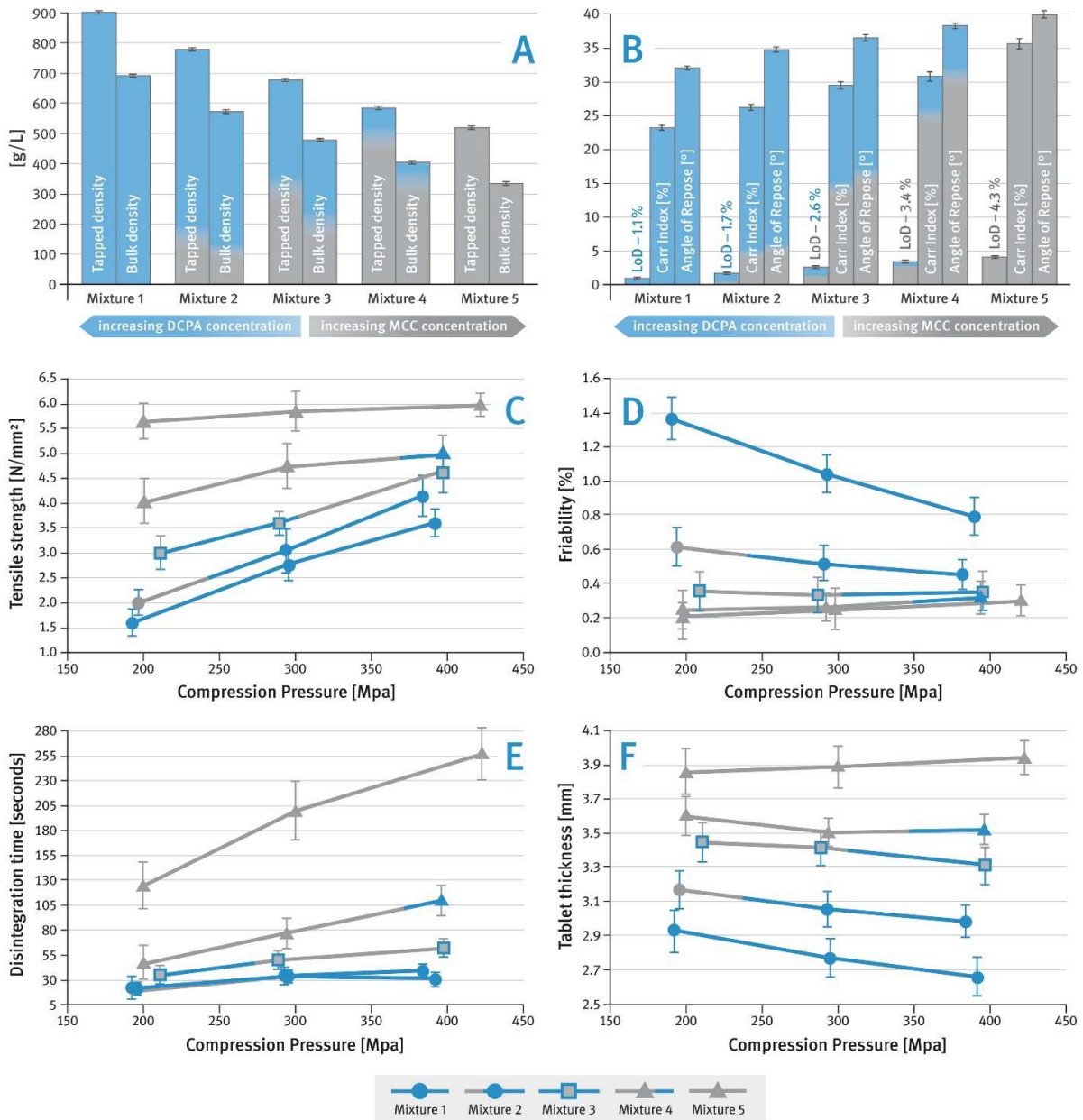
na gruboziarnistym trójzasadowym fosforanie wapnia (TRI-CAFOS® 500) jako stabilizatorze, oraz celulozie mikrokrystalicznej (typ 102) jak substancji wypełniającej. Zastosowanie dwóch substancji pomocniczych o różnym charakterze, tj. kruchego fosforanu wapnia i plastycznej celulozy mikrokrystalicznej umożliwiło wytworzenie tabletek metodą bezpośredniego tabletkowania. W trakcie testów stabilności przeprowadzonych w warunkach stresowych (50 °C / 80% wilgotności względnej powietrza) opracowane formułacje (F1_5mg, F1_10mg, F2_20mg, F2_40mg) wykazywały bardzo dobrą stabilność fizyczną w porównaniu z produktem referencyjnym (tabletkami powlekanymi Crestor® 5mg, 10mg, 20mg, 40mg) (Rycina 13).



Ryc.13. Porównanie stabilności tabletek z rozuwastatyną wapnia opartych na gruboziarnistym trójzasadowym fosforanie wapnia z produktem referencyjnym – tabletkami Crestor®, przechowywanymi w warunkach stresowych.

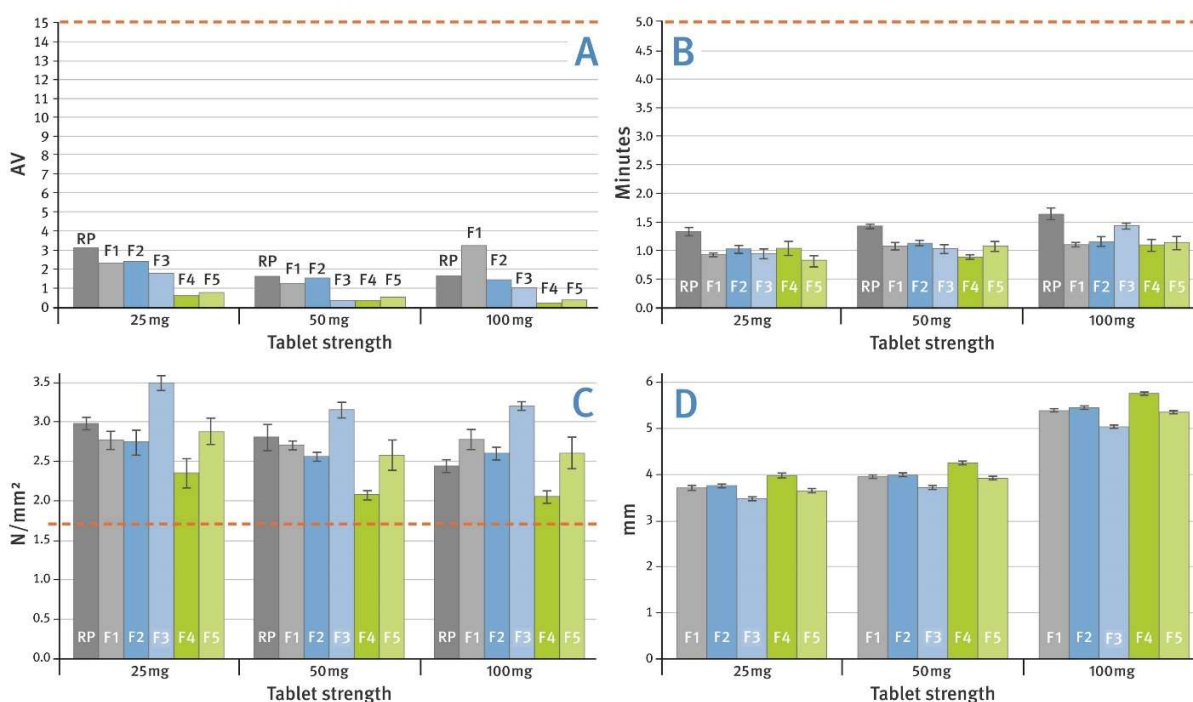
Tematykę związaną z wykorzystaniem synergistycznego działania substancji różniących się rodzajem deformacji jakim ulegają podczas prasowania do postaci tabletki kontynuowano w artykule A6. Na przykładzie kruchego, bezwodnego wodorofosforanu wapnia oraz plastycznej celulozy mikrokrystalicznej pokazano jak zmiany ich wzajemnego stosunku wpływają, z jednej strony na charakterystykę mas tabletkowych (gęstość, sypkość, zawartość wody), z drugiej strony na właściwości wytworzonych tabletek (twardość, ścieralność, czas rozpadu, rozmiar). Fosforany wapnia charakteryzują się zdecydowanie większymi gęstościami, mniejszą zawartością wody i lepszymi właściwościami płynięcia. Celuloza z kolei pozwala na wytworzenie tabletek o znacząco lepszych właściwościach mechanicznych (twardość i ścieralność), ale o dłuższym czasie rozpadu

i większych rozmiarach. Zastosowanie w formulacji tabletek mieszanki tychże substancji skutkuje utrzymaniem korzystnych cech obydwu substancji i niwelacją tych niekorzystnych (Rycina 14). Optymalny wzajemny ich stosunek zależy od właściwości substancji leczniczej i musi być ustalony podczas prac rozwojowych nad nową formulacją.



Ryc.14. Wpływ stosunku materiału kruchego do plastycznego na: (A) gęstość nasypową i gęstość ubijaną masy tabletkowej, (B) wilgotność (LoD) i sypkość mieszanin proszkowych, (C) twardość (tensile strength) tabletek, (D) kruchość tabletek, (E) czas rozpadu tabletek, (F) grubość tabletek.

Uzyskane wyniki stały się podstawą do opracowania formulacji tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu zawierających sitagliptynę jako modelową substancję leczniczą. Sitagliptyna została wybrana ze względu na słabe właściwości płynięcia oraz trudności z jej tabletkowaniem (np. wieczkowanie). Wyniki przeprowadzonych eksperymentów prezentuje Rycina 15. W badaniach porównano działanie dwóch soli sitagliptyny, fosforanu (formulacje F2 i F3) i chlorowodorku (formulacje F4 i F5). Opracowane kompozycje farmaceutyczne zawierały mieszaninę bezwodnego wodorofosforanu wapnia i celulozy mikrokrystalicznej w stosunku wagowym 1 : 1. W badaniach testowano dwa typy bezwodnego wodorofosforanu wapnia, o dużej gęstości – DI-CAFOS® A60 (formulacje F3 i F5) oraz o dużej porowatości i silnie rozwiniętej powierzchni właściwej - DI-CAFOS® A150 (formulacje F2 i F4). Wyniki porównano z produktem referencyjny (RP) oraz formulacją o składzie identycznym z produktem referencyjnym zawierającym DI-CAFOS® A150 (F1).

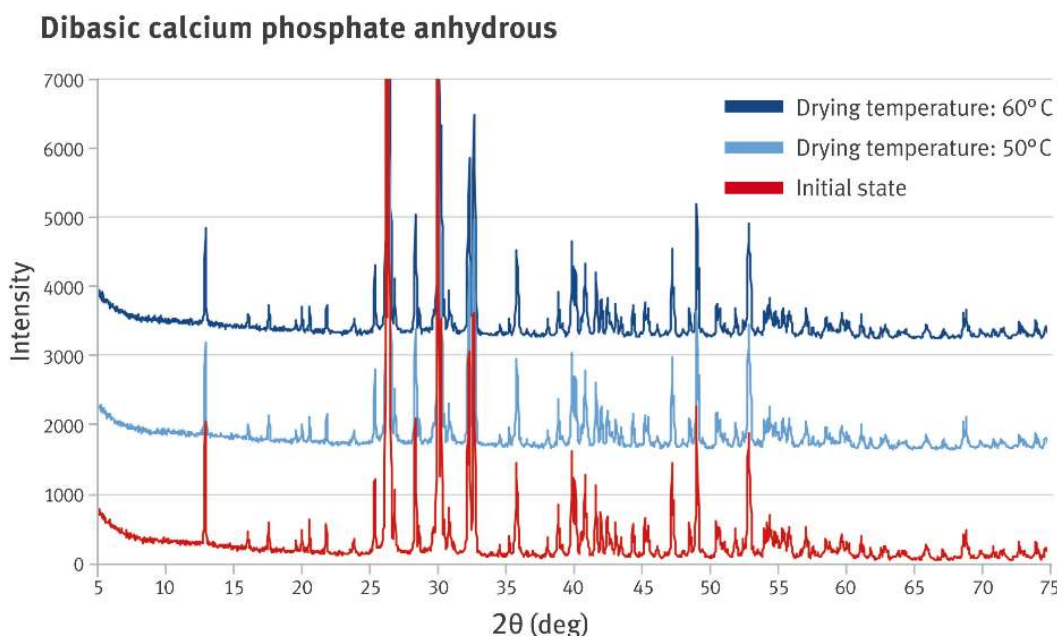


Ryc.15. Tabletki z sitagliptyną w dawkach 25 mg, 50 mg, 100 mg, A) badanie jednolitości zawartości (AV – acceptance value), B) czasu rozpadu tabletek, C) twardość tabletek (tensile strength), D) grubości tabletek (bez produktu referencyjnego).

Badania wykazały, że spośród dwóch badanych soli, fosforan sitagliptyny posiada lepsze właściwości tabletkujące, natomiast tabletki z chlorowodorkiem sitagliptyny charakteryzowały się lepszą jednolitością zawartości. Porównując dwa testowane typy bezwodnego wodorofosforanu, zastosowanie DI-CAFOS® A60 umożliwiło sporządzenie tabletek o większej twardości i mniejszych rozmiarach. Niemniej jednak wszystkie sporządzone formulacje tabletek wykazywały zbliżone właściwości do leku referencyjnego. Zastosowanie mieszaniny kruchej i plastycznej

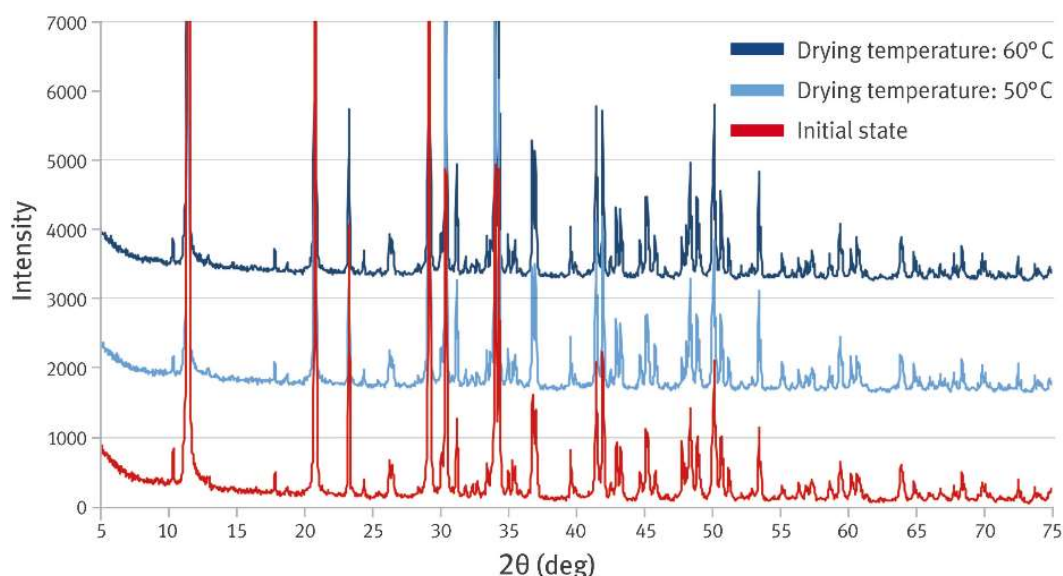
substancji pomocniczej pozwoliło na przygotowanie tabletek sitagliptyny o składzie proporcjonalnym w odniesieniu do substancji leczniczej i składników pomocniczych dla wszystkich dawek preparatu z wykorzystaniem procesu bezpośredniego tabletkowania.

Znana jest tendencja bezwodnych substancji pomocniczych pochodzenia organicznego do tworzenia form uwodnionych pod wpływem wilgoci zawartej w powietrzu. Formy uwodnione mogą natomiast w trakcie procesu technologicznego, podczas suszenia, tracić wodę krystaliczną i przechodzić w formę bezwodną. Badania opisane w artykule T2 wykazały, że takich niekorzystnych zjawisk nie obserwuje się w przypadku fosforanów wapnia. Wodorofosforan wapnia bezwodny nawet mieszany z wodą przez dłuższy czas nie tworzy hydratów (*Rycina 18*), natomiast dwuwodny wodorofosforan wapnia suszony w temperaturze 50°C lub 60°C pozostaje w niezmiennym stanie fizycznym (*Rycina 19*).



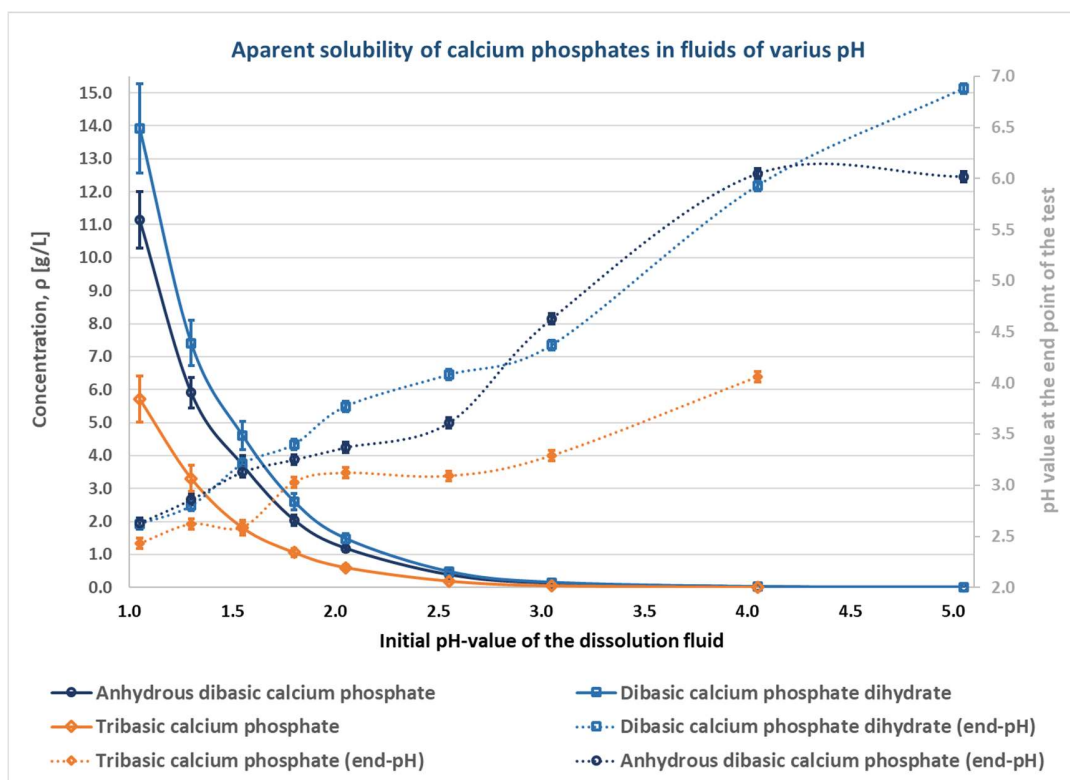
Ryc.18. Stabilność fizyczna bezwodnego wodorofosforanu wapnia mieszanego z wodą i suszonego w temperaturze 50° C i 60° C.

Dibasic calcium phosphate dihydrate



Ryc.19. Stabilność fizyczna dwuwodnego wodorofosforanu wapnia mieszanego z wodą i suszonego w temperaturze 50° C i 60° C.

Tematykę zachowania się fosforanów wapnia w roztworach wodnych kontynuowano w badaniach przedstawionych w artykule A4. Analizując literaturę naukową można znaleźć ogólne informacje opisujące sole wapniowe kwasu ortofosforowego jako słabo rozpuszczalne w wodzie, ale łatwo rozpuszczalne w rozcieńczonych kwasach mineralnych, ale bez podania konkretnych wartości. [6,45] Wyniki badań pokazały, że ich rozpuszczalność, a także szybkość rozpuszczania, wyraźnie maleją wraz ze wzrostem pH rozpuszczalnika oraz wielkości cząstek. Struktura cząstek oraz gęstość proszku nie odgrywają tutaj znaczącej roli. W odniesieniu do rodzaju związku chemicznego rozpuszczalność wzrastała w następującej kolejności: *hydroksyfosforan wapnia* < *bezwodny wodorowęglan wapnia* < *wodorowęglan wapnia dwuwodny*. Rycina 20 przedstawia porównanie zależności rozpuszczalności wymienionych substancji od pH rozpuszczalnika wraz z pH roztworów zmierzonych na końcu testu. Fosforany wapnia są bardzo wrażliwe na nawet niewielkie zmiany pH rozpuszczalnika i już przy wartościach pH powyżej 3 są już praktycznie nierozpuszczalne (< 0,1 g/l). Ponadto rozpuszczając się powodują neutralizację kwasowego pH, co wpływa na wzrost końcowego odczynu roztworów.



Ryc.20. Zmiana rozpuszczalności fosforanów wapnia (w postaci stężenia wagowego) w zależności od pH rozpuszczalnika oraz pH roztworów zmierzone na końcu testu.

Wiedza na temat właściwości technologicznych i funkcjonalnych różnych gatunków fosforanów wapnia oraz ich synergistycznego działania z substancjami wykazującymi odmienne mechanizmy deformacji podczas prasowania umożliwiła opracowanie nowego typu współprzetwarzanej (ang. co-processed) substancji pomocniczej w postaci peletek startowych. Składają się one z 80% wagowych bezwodnego wodorofosforanu wapnia i 20% wagowych celulozy mikrokrystalicznej, co nadaje im unikatowe właściwości w postaci dużego ciężaru właściwego, dobrej wytrzymałości mechanicznej na zgniatanie i ścieranie. Ponadto nie rozpuszczają się one ani w wodzie, ani w rozpuszczalnikach organicznych, a w kontakcie z nimi nie ulegają pęcznieniu lub innym zmianom fizykochemicznym, co umożliwia ich szerokie stosowanie w różnych typach powlekania. Pełną charakterystykę nowo opracowanego produktu w porównaniu z powszechnie stosowanymi w przemyśle farmaceutycznym peletkami startowymi z celulozy mikrokrystalicznej, sacharozy oraz izomaltu przedstawiono w artykułach **T10** oraz **T12** (Tabela 2). Szczególnie korzystną cechą jest zmniejszona tendencja peletek fosforanowych do gromadzenia ładunków elektrostatycznych. Dzięki temu w trakcie powlekania nie tworzą one agregatów i aglomeratów, które to zjawisko obniża wydajność procesu. Szczegółowe wyniki badań były prezentowane w postaci doniesienia naukowego podczas sesji plakatowej w trakcie konferencji naukowej 13th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology w 2022 roku. [46]

Tabela 2. Porównanie wybranych właściwości różnych peletek startowych.

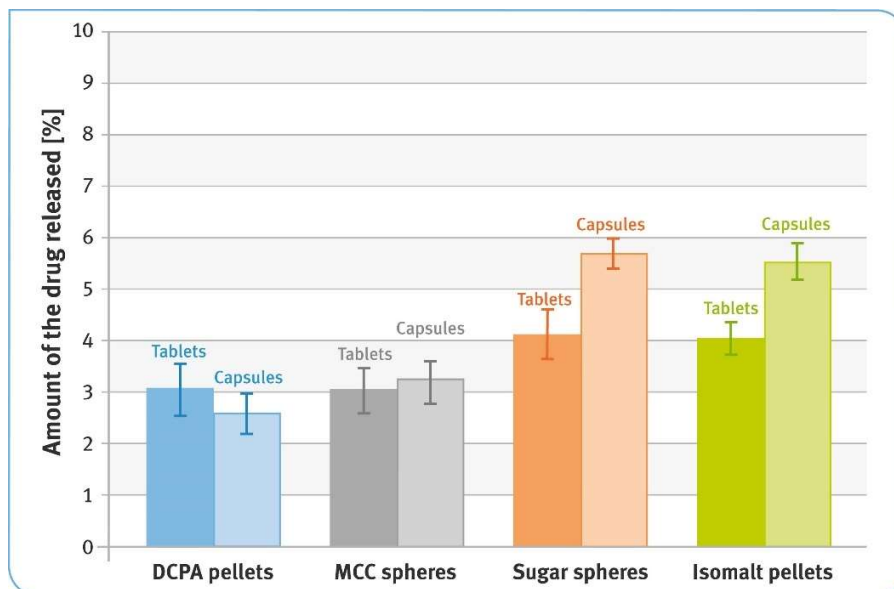
Parametr	PharSQ® Spheres CM	Peletki celulozowe	Peletki cukrowe	Peletki z izomaltu
Wielkość rdzeni (μm) Dv 10 / Dv 50 / Dv 90	537,4 / 608,8 / 713,1	544,9 / 621,8 / 772,5	562,4 / 593,2 / 664,0	564,5 / 635,5 / 724,9
Gęstość nasypowa [g/ml]	1,06 \pm 0,01	0,89 \pm 0,01	0,87 \pm 0,01	0,81 \pm 0,01
Gęstość po ubiciu [g/ml]	1,09 \pm 0,01	0,90 \pm 0,01	0,91 \pm 0,01	0,89 \pm 0,01
Współczynnik Hausnera	1,03 \pm 0,003	1,02 \pm 0,002	1,04 \pm 0,006	1,10 \pm 0,002
Wskaźnik zagęszczalności [%]	2,53 \pm 0,25	2,05 \pm 0,23	4,23 \pm 0,53	8,89 \pm 0,20
Sferyczność (wartość średnia)	0,972	0,951	0,950	0,904
Odporność na zgniatanie [N]	2,43 \pm 0,60	5,25 \pm 0,97	3,15 \pm 1,38	2,24 \pm 0,87
Wytrzymałość na rozciąganie [N/mm ²]	9,90 \pm 1,59	24,52 \pm 5,03	12,31 \pm 3,68	15,69 \pm 3,35
Ścieralność [%]	0,082 \pm 0,049	0,078 \pm 0,043	0,276 \pm 0,047	0,303 \pm 0,048
pH 10% ww. zawiesiny	6,8	6,6	6,3	5,5
Strata masy po suszeniu [%]	0,58 \pm 0,05	2,69 \pm 0,20	0,96 \pm 0,06	1,70 \pm 0,25
Rozpuszczalność w wodzie: – zmiana masy:*	0,8%	0,9%	79,1%**	100%**

* Ubytek masy rdzeni po trzech godzinach testu (aparatury łopatkowej, obroty mieszadła: 50 obr./min, objętość wody: 900 ml, temperatura: 37°C) ** Całkowity rozpad rdzeni

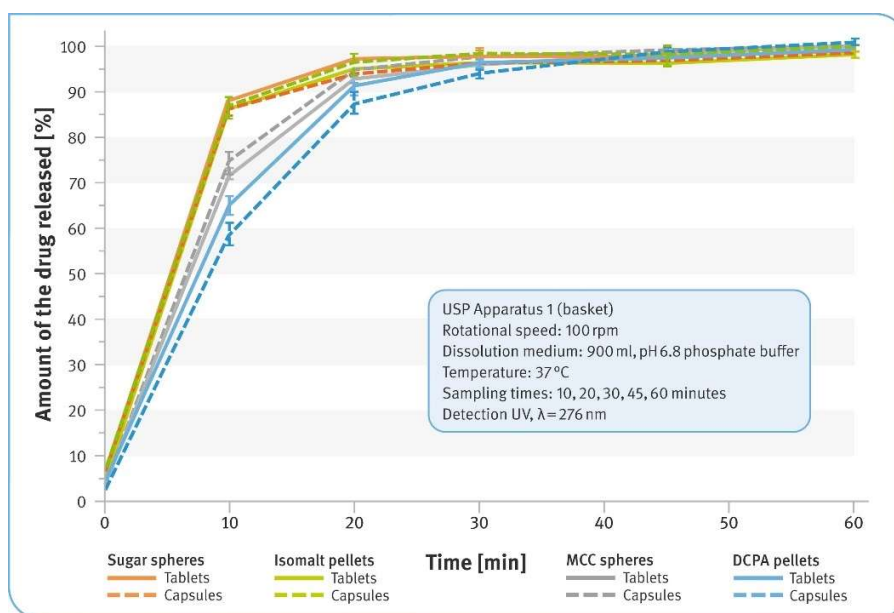
Zarówno skład, jak i sposób wytwarzania peletek startowych fosforanowych z użyciem specjalnego, wysokoenergetycznego urządzenia mieszającego Eirich Intensive mixer type RV01 (Maschinenfabrik Gustav Eirich GmbH & Co KG, Hardheim, Niemcy), stały się przedmiotem zgłoszenia patentowego nr. WO 2020/069987 (P1). Charakterystyka i działanie nowo opracowanych peletek startowych zostały dogłębnie zbadane i porównane z dostępnymi na rynku komercyjnymi produktami tego samego typu i zaprezentowane w artykułach A2, A3 i A7.

W artykule A2 omówiono sposób przygotowania i właściwości preparatów wielozbiornikowych o opóźnionym uwalnianiu z diklofenakiem sodu, który jest bardzo dobrą substancją modelową, umożliwiającą ocenę skuteczności działania otoczek dojelitowych. W toku badań sporządzono stałe doustne postaci leku w formie kapsułek żelatynowych twardych oraz tabletek z użyciem peletek startowych fosforanowych, celulozowych, cukrowych i z izomaltem. Jednym z istotnych parametrów analizowanych była dostępność farmaceutyczna opracowanych formułacji. W przypadku tego typu preparatów badanie podzielone jest na dwa etapy. W pierwszym są one macerowane przez 2 godziny w 0,1M roztworze kwasu solnego. Ilość substancji uwolnionej po tym czasie nie może przekraczać 10%. W przeprowadzonych testach wszystkie analizowane formułacje spełniały to wymaganie. Dało się jednak zauważyć, że preparaty oparte na peletkach rozpuszczalnych w wodzie (cukrowe i z izomaltem) uwalniały nieznacznie więcej diklofenaku niż te z peletkami nierozpuszczalnymi w wodzie (celulozowe i fosforanowe) (Rycina 21). W drugim etapie badane próbki zostały przeniesione do roztworu buforowego fosforanowego o pH 6,8 i test był kontynuowany przez 45 minut. Po tym czasie ilość uwolnionego diklofenaku sodu powinna być większa niż 80%. Wyniki przedstawione na Rycinie 22 pokazują, że wszystkie opracowane formułacje mieściły się w wymaganych kryteriach akceptacji. Niemniej jednak można zauważyć, że w przypadku preparatów opartych na peletkach startowych nierozpuszczalnych w

wodzie, uwalnianie diklofenaku w pierwszych minutach testu było wolniejsze w porównaniu z tymi zawierającymi peletki rozpuszczalne w wodzie.

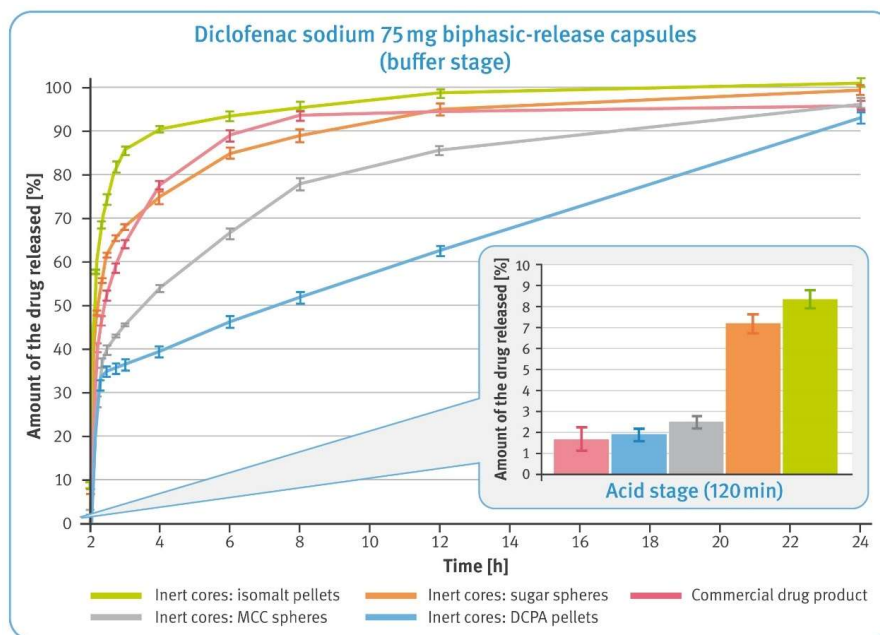


Ryc.21. Ilość uwolnionego diklofenaku sodu z wielozbiornikowych preparatów w postaci tabletek oraz kapsulek po 2-godzinnej maceracji w 0,1M kwasie solnym.



Ryc.22. Szybkość uwalniania diklofenaku sodu z wielozbiornikowych preparatów w postaci tabletek oraz kapsulek w roztworze buforowym fosforanowym o pH 6,8.

W ramach prac badawczych opisanych w artykule **A3** opracowano preparaty wielozbiornikowe w postaci kapsułek żelatynowych twardych, charakteryzujące się dwufazowym uwalnianiem substancji leczniczej, diklofenaku sodu. Kapsułki zawierały 25 mg diklofenaku w postaci peletek o opóźnionym uwalnianiu i 50 mg w postaci peletek o przedłużonym uwalnianiu. Takie rozwiązanie w założeniu ogranicza ilość tabletek spożywanych przez pacjenta do jednej w ciągu doby. Zaproponowana forma leku powinna zapewnić pacjentowi osiągnięcie efektu terapeutycznego w krótkim czasie i utrzymanie go przez dłuższy czas. Podobnie jak w przypadku badań opisanych w artykule **A2**, porównano działanie preparatów opartych na peletkach startowych fosforanowych, celulozowych, cukrowych i z izomalem wytworzonym w tych samych warunkach. Dodatkowo, w ramach badań przetestowano produkt komercyjny, o takiej samej deklarowanej charakterystyce uwalniania substancji leczniczej. Porównanie wyników badania dostępności farmaceutycznej wytworzonych preparatów pokazano na *Rycinie 23*. Po 2-godzinnej maceracji w 0,1M kwasie solnym (wyniki w ramce) preparaty były testowane w roztworze buforowym fosforanowym o pH 7,5 przez 22 godziny. Podobnie jak w poprzednich badaniach, formułacje zawierające rdzenie rozpuszczalne w wodzie uwalniały w warunkach kwasowych znaczącą ilość substancji leczniczej. W fazie buforowej szybkość uwalniania z tych preparatów była dość szybka i w ciągu 12 godziny praktycznie cała ilość diklofenaku sodu została uwolniona. Podobnie zachowywał się preparat referencyjny. Kapsułki zawierające peletki z rdzeniami nierozpuszczalnymi w wodzie charakteryzowały się znacznie lepszą zdolnością do kontrolowania szybkości uwalniania diklofenaku sodu. W przypadku peletek fosforanowych uwalnianie diklofenaku sodu z peletek o przedłużonym uwalnianiu przebiegało według kinetyki pierwszego rzędu. Można założyć, że podobną kinetykę uwalniania substancji leczniczej można osiągnąć także w przypadku pozostałych peletek startowych, ale wymagałoby to użycia bądź znacznie większej ilości polimeru lub polimeru o większej lepkości, co mogłoby utrudnić proces powlekania i wydłużyć go.

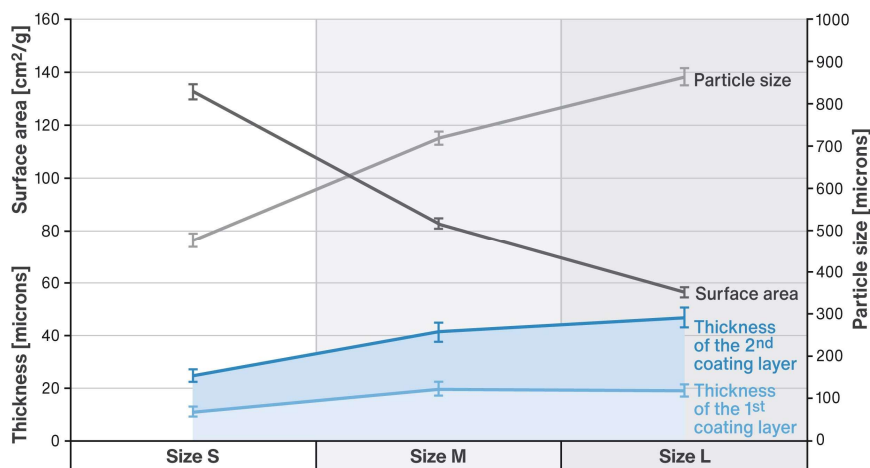


Ryc.23. Porównanie dostępności farmaceutycznej diklofenaku sodu z wielozbiornikowych preparatów w postaci kapsulek w roztworze buforowym fosforanowym o pH 7,5.

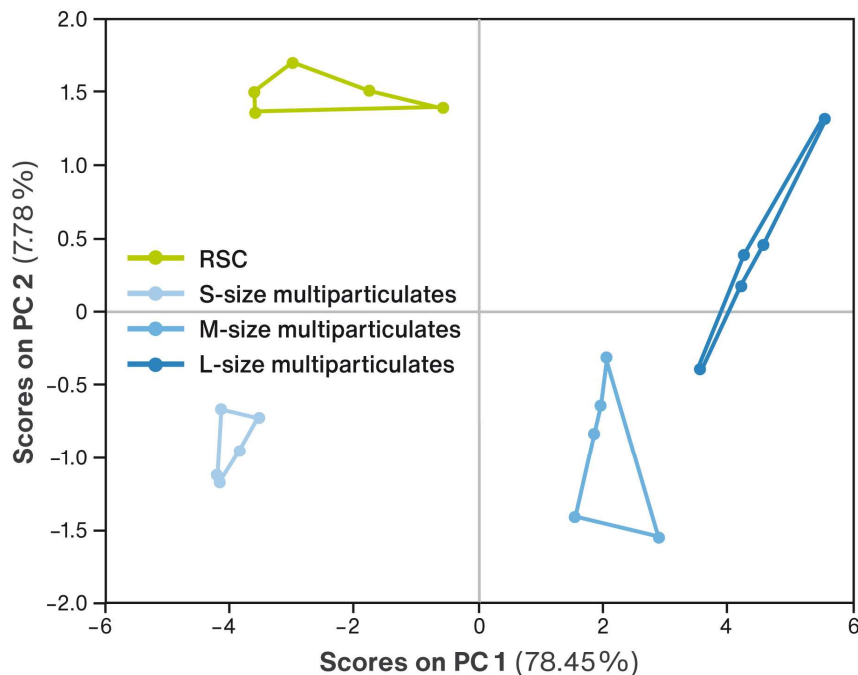
Artykuły **A2** i **A3** opisywały wykorzystanie peletek fosforanowych do przygotowywania preparatów wielozbiornikowych o modyfikowanym uwalnianiu substancji leczniczej na przykładzie diklofenaku sodu. W artykule **A7** podjęto problem możliwości ich użycia w preparatach charakteryzujących się szybkim uwalnianiem substancji leczniczej, które mogłyby być stosowane w postaci posypek. Jako modelową substancję leczniczą użyto rozuwastatynę wapnia, która charakteryzuje się gorzkim smakiem. W związku z tym, jednym z wyzwań technologicznych było skuteczne zamaskowanie gorzkiego smaku tej substancji leczniczej. Z drugiej strony, rozuwastatyna wapnia jest substancją niestabilną chemicznie, a jak opisano w artykule **A5** fosforany wapnia mają właściwości jej stabilizacji. Peletki startowe fosforanowe są więc w tym przypadku bardzo korzystnym rozwiązaniem do przygotowania preparatów wielozbiornikowych w postaci posypek. Znaczenie takich form leku będzie wzrastać w kolejnych latach, gdyż liczne badania pokazują, że liczba pacjentów cierpiących na dysfagię zwiększa się, szczególnie w starzejących się społeczeństwach. [47,48]

W toku badań analizowano wpływ wielkości peletek startowych / neutralnego rdzenia na właściwości wielozbiornikowej postaci leku („Size S” – rdzenie o średnicach 150 – 300 μm , „Size M” – rdzenie o średnicach 300 – 500 μm oraz „Size L” – rdzenie o średnicach 500 – 710 μm). Rycina 24 przedstawia zależności pomiędzy średnicą rdzenia, powierzchnią peletek i grubością otoczki. Grubość otoczek rośnie wraz ze zwiększającymi się rozmiarami peletek, co jest związane z ich zmniejszającą się powierzchnią. Ma to przełożenie na skuteczność maskowania gorzkiego smaku rozuwastatyny wapnia. Badania skuteczności maskowania smaku przeprowadzone za pomocą języka elektronicznego wykazały, że we wszystkich opracowanych preparatach osiągnięto pożądany efekt maskowania gorzkiego smaku leku (Rycina 25). Niemniej jednak,

wyniki sugerują, że skuteczność maskowania smaku zależy od wielkości peletek. Najlepszą zdolność maskowania smaku oznaczono dla peletek o wielkości M i L, nieco gorszą dla tych o wielkości cząstek S. Było to związane z cieńszymi warstwami otoczek i związaną z tym większą ekspozycją substancji leczniczej na medium rozpuszczające.



Ryc.24. Zależność pomiędzy średnicą rdzeni peletek powleczonych rozuwastatyną wapnia (w μm), ich powierzchnią (w cm^2/g) i grubością warstw otoczek (w μm).



Ryc.25. Analiza głównych składowych (ang. principal component analysis, PCA) wyników badań przeprowadzonych za pomocą sztucznego języka dla wielozbiornikowych formułacji rozuwastatyny wapnia o wielkości rdzeni S, M lub L w porównaniu z samą substancją leczniczą (RSC) o gorzkim smaku.

Wiele substancji leczniczych jest wrażliwa na pH mikrośrodowiska formy leku, które może mieć wpływ na ich stabilność chemiczną lub dostępność farmaceutyczną. W zgłoszeniu patentowym **P2** przedstawiono produkt będący rozwinięciem idei peletek startowych fosforanowych – funkcjonalne peletki startowe buforowane o różnym pH. W zależności od wymagań substancji leczniczej mogą być użyte peletki o pH kwasowym (pH ok. 3,5 – 3,6), obojętnym (pH ok. 7,3 - 7,5). Ponadto skład i sposób wytwarzania pozwala na prostą modyfikację składu i wytworzenie produktu o pH najbardziej optymalnym dla stosowanej substancji leczniczej. W ramach prac sprawdzono właściwości peletek startowych buforowanych, w tym ich pojemność buforową, a przykładowe wyniki dla peletek kwasowych zestawione są w *Tabeli 3*. Zdolność do wytworzenia i utrzymania odpowiedniego odczynu mikrośrodowiska jest krytyczna w przypadku substancji z II grupy BCS, których rozpuszczalność jest silnie uzależniona od pH. Przykładem może być tutaj dabigatran, który rozpuszcza się w środowisku kwasowym i dlatego formułacja oparta jest na peletkach kwasowych wytworzonych z kwasu winowego.

Tabela 3. Skład i właściwości peletek startowych buforowych o pH kwasowym.

	Example 1	Example 2
Dibasic calcium phosphate anhydrous	63.0 %	64.0 %
Microcrystalline cellulose	30.0 %	30.0 %
Citric acid monohydrate	7.0 %	5.15 %
Disodium hydrogen phosphate	-	0.85 %
Effective pH (10 % suspension)	3.6	3.5
Buffer capacity (10 % w/w suspension vs. 0.1 M NaOH) [mol/L]	$7.1 \cdot 10^{-3}$	$4.7 \cdot 10^{-3}$
<i>Bulk density (g/L)</i>	<i>> 1000</i>	<i>> 1000</i>

4.1.4. Podsumowanie

W podręcznikach dotyczących technologii farmaceutycznej fosforany wapnia zwykle opisywane są jako twarde, abrazyjne substancje i dlatego niezbyt chętnie wykorzystywane do produkcji stałych doustnych postaci leku. Jednakże nowoczesne gatunki tych substancji pomocniczych mają zoptymalizowaną strukturę cząstek, która skutecznie niweluje ich niekorzystne właściwości i dodatkowo nadaje im funkcjonalność pozwalającą na zastosowanie w różnych procesach jednostkowych, nawet najbardziej wymagającym – tabletkowanie bezpośrednie.

Prace badawcze opisane w cyklu artykułów i publikacji zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

- Struktura cząstek, właściwości fizyczne oraz technologiczne różnych gatunków fosforanów wapnia, w tym bezwodnego wodorofosforanu wapnia, wodorofosforanu wapnia dwuwodnego oraz trójzasadowego fosforanu wapnia, pozwalają na ich wykorzystanie do produkcji tabletek na drodze bezpośredniego tabletkowania. Wytworzone na ich bazie tabletki charakteryzują się bardzo dobrą wytrzymałością mechaniczną na ściskanie (twardością) a przy tym ulegające szybko rozpadowi w środowisku wodnym. Jednakże, analogiczne gatunki fosforanów wapnia pochodzące od różnych dostawców różnią się znacząco właściwościami tabletkującymi (artykuły **A1, T2, T3, T7, T9, T11**).
- Fosforany wapnia charakteryzują się rozpuszczalnością zależną od pH rozpuszczalnika. Dobrze rozpuszcza się w pH silnie kwaśnym, jednakże nawet niewielki wzrost odczynu roztworu powoduje gwałtowny spadek rozpuszczalności. W roztworach o pH wyższych od 3,5 są praktycznie nierozpuszczalne. Nawet podczas długotrwałego kontaktu z wodą nie ulegają przemianom fizycznym, nie pęcznieją, nie ulegają hydratacji, itp. (artykuły **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 zarówno w tradycyjnych procesach produkcji seryjnej, jak również produkcji ciągłej (artykuły **T4, T8, A8**).
- 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. Wykazuje on działanie identyczne jak najpowszechniej stosowana substancja poślizgowa, krzemionka koloidalna, jednak jego ciężar właściwy umożliwia łatwiejsze i bezpieczniejsze procesowanie (artykuły **T1, T4 – T8**).
- Fosforany wapnia ze względu na bardzo dużą zawartości jonów wapniowych mogą być wykorzystane do chemicznej stabilizacji niektórych grup substancji leczniczych, takich jak statyny. Ponadto ich bardzo dobre właściwości tabletkujące umożliwiają przygotowanie tabletek zawierających statyny na drodze tabletkowania bezpośredniego (artykuł **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 poprawę właściwości reologicznych i tabletkujących mieszanin proszków, oraz poprawę charakterystyki wytworzonych tabletek (artykuły **A5, A6**).
- Dokładne poznanie i zrozumienie właściwości fosforanów wapnia oraz ich współdziałania z innymi substancjami pomocniczymi o odmiennych mechanizmach deformacji pozwoliło na opracowanie nowego typu substancji pomocniczej w postaci peletek startowych (zgłoszenie patentowe **P1**) stosowanych do wytwarzania wielozbiornikowych postaci leku (artykuły **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**).

- 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 ułatwiających rozwój nowych produktów leczniczych. Zaprezentowane podejście do badań aplikacyjnych i rozwojowych może być zaadoptowane także dla innych substancji pomocniczych pochodzenia mineralnego, co perspektywicznie umożliwi rozwój nowych typów produktów dla technologii postaci leku.

4.1.5. Piśmiennictwo

- [1] Rybacki E, Stożek T. Substancje pomocnicze w technologii postaci leku. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1980.
- [2] European Medicines Agency. Excipients labelling. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/reference-guidelines/excipients-labelling#:~:text=An%20excipient%20is%20a%20constituent,or%20effect%20in%20certain%20circumstances> (dostęp 2023.03.07).
- [3] European Commission Guideline. Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-03/guidelines_excipients_march2018_en_0.pdf (dostęp 2023.03.07).
- [4] Ozkan CK, Esim O, Savaser A, Ozkan Y. An overview of excipients classification and their use in pharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2021, 17(3): 360-74. <https://doi.org/10.2174/1573412916999200605163125>.
- [5] Kalász H, Antal I. Drug excipients. *Curr Med Chem*. 2006, 13(21), 2535–2563. <https://doi.org/10.2174/092986706778201648>.
- [6] Rowe CR, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6 ed.). Pharmaceutical Press, London 2009.
- [7] Salawi A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review. *Polymers (Basel)*. 2022, 14(16), 3318. <https://doi.org/10.3390/polym14163318>.
- [8] Porter SC. Coating of pharmaceutical dosage forms. W: Adejare A (red.). *Remington: The Science and Practice of Pharmacyn* (23 ed.). Academic Press, Filadelfia, 2020, s. 551–564.
- [9] Zaid AN. A Comprehensive Review on Pharmaceutical Film Coating: Past, Present, and Future. *Drug Des Devel Ther*. 2020, 14, 4613–4623. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S277439>.
- [10] Rowe CW, Katstra WE, Palazzolo RD, Giritlioglu B, Teung P, Cima MJ. Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing. *J Control Release*. 2000, 66(1): 11–17. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00224-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00224-2).
- [11] Katstra WE, Palazzolo RD, Rowe CW, Giritlioglu B, Teung P, Cima MJ. Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing. *J Control Release*. 2000, 66(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00225-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00225-4).
- [12] Wang X, Uto T, Sato K, Ide K, Akagi T, Okamoto M, Kaneko T, Akashi M, Baba M. Potent activation of antigen-specific T cells by antigen-loaded nanospheres. *Immunol Lett*. 2005, 98(1), 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2004.10.028>.
- [13] Varde NK, Pack DW. Microspheres for controlled release drug delivery. *Expert Opin Biol Ther*. 2004, 4(1), 35–51. <https://doi.org/10.1517/14712598.4.1.35>.
- [14] Kumar CS. Nanotechnology tools in pharmaceutical R&D. *Materials Today*. 2010, 12, 24–30. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(10\)70142-5](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(10)70142-5).

- [15] Bolhuis GK, Armstrong NA. Excipients for direct compaction--an update. *Pharm Dev Technol.* 2006, 11(1), 111–124. <https://doi.org/10.1080/10837450500464255>.
- [16] Pifferi G, Santoro P, Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *Farmaco.* 1999, 54(1-2), 1–14. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(98\)00101-3](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(98)00101-3).
- [17] Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Farmaco.* 2003, 58(8), 541–550. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(03\)00079-X](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(03)00079-X).
- [18] Palcsó B, Zelkó R. Different types, applications and limits of enabling excipients of pharmaceutical dosage forms. *Drug Discov Today Technol.* 2018, 27, 21–39. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.04.002>.
- [19] Wang N, Sun H, Dong J, Ouyang D. PharmDE: A new expert system for drug-excipient compatibility evaluation. *Int J Pharm.* 2021, 607, 120962. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120962>.
- [20] Abrantes CG, Duarte D, Reis CP. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? *J Pharm Sci.* 2016, 105(7), 2019–2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>.
- [21] Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol Res.* 2011, 63(5), 362–365. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.01.006>.
- [22] Dhiman P, Bhatia M. Pharmaceutical applications of cyclodextrins and their derivatives. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.* 2020, 98, 171–186.
- [23] Jansook P, Ogawa N, Loftsson T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *Int J Pharm.* 2018, 535(1-2), 272–284. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.018.
- [24] Antosik A, Szafraniec J, Niwiński K, Jachowicz R. Substancje lecznicze w postaci amorficznej. *Farm Pol.* 2018, 74(11): 671-678. <https://doi.org/10.1007/s10847-020-01029-3>. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.018>.
- [25] Garbera K, Sawicki W. Ekstruzja na gorąco (Hot Melt Extrusion) – nowoczesna technologia wytwarzania stałych postaci leków. *Farm Pol.* 2017, 73(6), 379–388.
- [26] Lang B, McGinity JW, Williams RO 3rd. Hot-melt extrusion--basic principles and pharmaceutical applications. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014, 40(9), 1133–1355. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.838577>.
- [27] Pereira GG, Figueiredo S, Fernandes AI, Pinto JF. Polymer Selection for Hot-Melt Extrusion Coupled to Fused Deposition Modelling in Pharmaceutics. *Pharmaceutics* 2020, 12, 795. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090795>.
- [28] Thakkar R, Thakkar R, Pillai A, Ashour EA, Repka MA. Systematic screening of pharmaceutical polymers for hot melt extrusion processing: A comprehensive review. *International journal of pharmaceutics.* 2020, 576, 118989. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118989>.
- [29] Patel NK, Patel BR, Plakogiannis FM, Reier GE. An evaluation of tricalcium phosphate excipients particularly using instrumented rotary and single station tablet presses. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1987; 13, 2693–2718.
- [30] Ahlneck C, Alderborn G. Moisture absorption and tableting II. The effect on tensile strength and air permeability of the relative humidity during storage of tablets of 3 crystalline materials. *Int J Pharm* 1989; 56, 143–150.
- [31] Bolhuis GK, Lerk CF, Zijlstra HT, De Boer AH. Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting. *Pharm. Weekbl.* 1975; 110, 317–325.
- [32] Aly SA, Udeala OK. Comparative evaluation of two direct compression lactose grades for pyridoxine hydrochloride tablets. *Pharmazie.* 1988, 43(3), 188–190.
- [33] Asker AF, Saied KM, Abdel-Khalek MM. Investigation of some materials as dry binders for direct compression in tablet manufacture. Part 3: Effect of diluents. *Pharmazie.* 1975, 30(6), 373–376.
- [34] Lausier JM, Chiang CW, Zompa HA, Rhodes CT. Aging of tablets made with dibasic calcium phosphate dihydrate as matrix. *J Pharm Sci.* 1977, 66(11), 1636-1637. <https://doi.org/10.1002/jps.2600661137>.
- [35] Hou XP, Carstensen JT. Compressibility of anhydrous tricalcium phosphate. *J Pharm Sci.* 1985, 74(4), 466-468. <https://doi.org/10.1002/jps.2600740419>.
- [36] Meggle Pharma. Portfolio produktów dla przemysłu farmaceutycznego. <https://www.meggle-pharma.com/en/productConfigurator.html> (dostęp 2023.03.22).
- [37] JRS Pharma. Portfolio produktów dla przemysłu farmaceutycznego. https://www.jrspharma.com/pharma_en/products/excipients.php?categories%5B%5D=498222498222#products (dostęp 2023.03.22).

- [38] Fuji Chemical Industry Co., Ltd. Fujicalin® Synthetic Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous. https://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0712.html#:~:text=Fujicalin%C2%AE%20is%20a%20unique,the%20ability%20for%20rapid%20disintegration (dostęp 2023.03.22).
- [39] Ilić I, Kása P Jr, Dreu R, Pintye-Hódi K, Srcic S. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Dev Ind Pharm*. 2009, 35(10), 1271-1280. <https://doi.org/10.1080/03639040902932945>.
- [40] Laghate G, Thakkar R, Shah H. Glimpse into the world of lactose. https://www.meggle-pharma.de/newsandexpertise/pharmaceutial_lactose_overview/ (dostęp 2023.03.22).
- [41] DFE Pharma Direct Compression Portfolio. Evolution of lactose grades. <https://www.cphi-online.com/pharmatose-200m-prod1262448.html> (dostęp 2023.03.22).
- [42] Hindi SSZ. Microcrystalline cellulose: the inexhaustible treasure for pharmaceutical industry. *Journal of Nanoscience & Nanotechnology Research* 2017, 4(1), 17-24. <http://pubs.sciepub.com/nnr/4/1/3/> (dostęp 2023.04.20).
- [43] Wagner M, Hess T, Zakowiecki D. Studies on the pH-dependent solubility of various grades of calcium phosphate-based pharmaceutical excipients. *J Pharm Sci*. 2022, 111(6), 1749-1760. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.12.005>.
- [44] Lachmann M, Martinetz MC, Edinger P, Schaum V, Zakowiecki D, Hess T. Flow enhancement of Ibuprofen powder with two glidant types in a continuous blending process. 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada, Hiszpania, 19-22 Marca 2018.
- [45] Larranaga MD, Lewis Sr. RJ, Lewis RA. *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 16th ed. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2016. p. 246. <https://doi.org/10.1002/9781119312468>.
- [46] Edinger P, Hess T, Cal K, Zakowiecki D. Propensity of starter pellets to accumulate electrostatic charges – effect of composition and pellet size. 13th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Rotterdam, Holandia, 28-31 Marca 2022.
- [47] Bhattacharyya, N. The prevalence of dysphagia among adults in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014, 151, 765-769. <https://doi.org/10.1177/0194599814549156>.
- [48] Carnaby-Mann, G.; Crary, M. Pill Swallowing by adults with dysphagia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005, 131, 970–975. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.11.970>.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych.

Działalność naukową rozpocząłem w roku 2008 w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem prof. Krzysztofa Cala. Początkowo była ona skupiona na zagadnieniach związanych z badaniami skóry. Wynikiem prac były trzy artykuły opublikowane w latach 2009 – 2010:

- Cal K, Stefanowska J, Zakowiecki D. Current tools for skin imaging and analysis. *Int J Dermatol*. 2009, 48(12), 1283-1239. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04198.x>.
- Stefanowska J, Zakowiecki D, Cal K. Magnetic resonance imaging of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010, 24(8), 875-880. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03588.x>.
- Cal K, Zakowiecki D, Stefanowska J. Advanced tools for in vivo skin analysis. *Int J Dermatol*. 2010, 49(5), 492-499. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04355.x>.

W kolejnych latach skupiłem się na zagadnieniach związanych z substancjami leczniczymi trudno rozpuszczalnymi w środowisku wodnym i możliwościami poprawy ich rozpuszczalności. W tym okresie nawiązałem współpracę z naukowcami z Instytutu Fizyki im. Augusta Chełkowskiego Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach pracujących pod kierunkiem prof. Mariana Palucha i prof. Kamila Kamińskiego. Tematyka badawcza skupiona była wokół metod amorfizacji substancji leczniczych i stabilizacji formy amorficznej. Wynikiem tych prac była seria artykułów opublikowanych w latach 2011 - 2013 oraz uzyskanie patentu dotyczącego sposobu wytwarzania amorficznego tadalafilu:

- Kaminski K, Adrjanowicz K, Wojnarowska Z, Grzybowska K, Hawelek L, Paluch M, Zakowiecki D, Mazgalski J. Molecular dynamics of the cryomilled base and hydrochloride ziprasidones by means of dielectric spectroscopy. *J Pharm Sci.* 2011, 100(7): 2642-2657.
- Adrjanowicz K, Kaminski K, Grzybowska K, Hawelek L, Paluch M, Zakowiecki D, Sawicki W, Lepek P, Kamysz W, Guzik L. Effect of Cryogrinding on Chemical Stability of the Sparingly Water -Soluble Drug Furosemide. *Pharm Res.* 2011, 28(12): 3220-3236
- Adrjanowicz K, Grzybowska K, Kaminski K; Hawelek L, Paluch M, Zakowiecki D. Comprehensive studies on physical and chemical stability in liquid and glassy states of telmisartan (TEL): solubility advantages given by cryomilled and quenched material. *Philos. Mag.* 2011, 91(13-15): 1926–1948
- Grzybowska K, Paluch M, Włodarczyk P, Grzybowski A, Kaminski K, Hawelek L, Zakowiecki D, Kasprzycka A, Jankowska-Sumara I. Enhancement of amorphous celecoxib stability by mixing it with octaacetylmaltose - the molecular dynamics study. *Mol Pharm.* 2012, 9(4): 894-904
- Adrjanowicz K, Zakowiecki D, Kaminski K, Hawelek L, Grzybowska K, Tarnaacka M, Paluch M, Cal K. Molecular Dynamics in Supercooled Liquid and Glassy States of Antibiotics: Azithromycin, Clarithromycin and Roxithromycin Studied by Dielectric Spectroscopy. Advantages Given by the Amorphous State. *Mol Pharm.* 2012, 9(6): 1748-1763
- Kaminski K, Adrjanowicz K, Zakowiecki D, Kaminska E, Włodarczyk P, Paluch M, Pilch J. Dielectric studies on molecular dynamics of two important disaccharides: sucrose and trehalose. *Mol Pharm.* 2012, 9(6): 1559-1569
- Adrjanowicz K, Kamiński K, Zakowiecki D, Paluch M, Hawelek Ł, Gruszka I. Nr patentu: PL 227813 B1. Sposób otrzymania tadalafilu w stabilnej formie amorficznej, 2011

W tym samym okresie, we współpracy i pod opieką naukową prof. Krzysztofa Cala, zajmowałem się zagadnieniami związanymi z nowoczesnymi metodami charakteryzacji form leków, wysokociśnieniową chromatografią cieczą (UPLC) oraz mapowaniem ramanowskim, co zaowocowało opublikowaniem czterech artykułów:

- Zakowiecki D, Cal K. Zastosowanie spektroskopii ramanowskiej w przemyśle farmaceutycznym. *Świat Przem. Farm.* 1/2009: 17-22

- Żakowiecki D, Cal K. Wizualizacja i techniki obrazowania w badaniach rozwojowych i analizie leków (Visualization and imaging techniques in development and analysis of drugs). *Farm Pol*, 2011, 67(6): 394-404
- Żakowiecki D, Cal K. Spektroskopia Ramana: przydatne narzędzie kontroli. *Przemysł Farmaceutyczny*, 1/2011: 44-47
- Żakowiecki D, Cal K. Development of a rapid and robust stability-indicating method for analysis of ziprasidone (hydrochloride and freebase) as a drug substance and in medicines by UPLC. *Acta Pol Pharm*. 2012, 69(5): 809-819

Zestawienie sumaryczne dorobku naukowego przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych:

Liczba opublikowanych oryginalnych prac badawczych, publikacji przeglądowych i artykułów technicznych: 13.

Łączna wartość współczynnika oddziaływania Impact Factor (IF): 28,784.

5.2. Działalność naukowa po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Po uzyskaniu, w roku 2013, stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych kontynuowałem 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 pod kierunkiem Prof. Kamila Kamińskiego. Współpraca zaowocowała publikacją w latach 2013 – 2022 serii artykułów:

- Kaminska E, Adrjanowicz K, Kaminski K, Włodarczyk P, Hawelek L, Kolodziejczyk K, Tarnacka M, Żakowiecki D, Kaczmarczyk-Sedlak I, Pilch J, Paluch M. A new way of stabilization of furosemide upon cryogenic grinding by using acylated saccharides matrices. The role of hydrogen bonds in decomposition mechanism. *Mol Pharm*. 2013, 10(5): 1824-1835
- Adrjanowicz K, Kaminski K, Włodarczyk P, Grzybowska K, Tarnacka M, Żakowiecki D, Garbacz G, Paluch M, Jurga S. Molecular dynamics of the supercooled pharmaceutical agent posaconazole studied via differential scanning calorimetry and dielectric and mechanical spectroscopies. *Mol Pharm*. 2013, 10(10): 3934-3945
- Kaminska E, Adrjanowicz K, Żakowiecki D, Milanowski B, Tarnacka M, Hawelek L, Dulski M, Pilch J, Smolka W, Kaczmarczyk-Sedlak I, Kaminski K. Enhancement of the physical stability of amorphous indomethacin by mixing it with octaacetylmaltose. inter and intra molecular studies. *Pharm Res*. 2014, 31(10): 2887-2903.
- Kaminska E, Adrjanowicz K, Tarnacka M, Kolodziejczyk K, Dulski M, Mapesa EU, Żakowiecki D, Hawelek L, Kaczmarczyk-Sedlak I, Kaminski K. Impact of inter- and intramolecular interactions on the physical stability of indomethacin dispersed in acetylated saccharides. *Mol Pharm*. 2014, 11(8): 2935-2947.

- Kaminska E, Tarnacka M, Kolodziejczyk K, Dulski M, Zakowiecki D, Hawelek L, Adrjanowicz K, Zych M, Garbacz G, Kaminski K. Impact of low molecular weight excipient octaacetylmaltose on the liquid crystalline ordering and molecular dynamics in the supercooled liquid and glassy state of itraconazole. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014, 88(3): 1094-1104.
- Zakowiecki D, Cal K, Kaminski K, Adrjanowicz K, Swinder L, Kaminska E, Garbacz G. The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. *AAPS PharmSciTech.* 2015, 16(4): 922-933.
- Minecka A, Chmiel K, Jurkiewicz K, Hachuła B, Łunio R, Żakowiecki D, Hyla K, Milanowski B, Koperwas K, Kaminski K, Paluch M, Kaminska E. Studies on the vitrified and cryomilled bosentan. *Mol Pharm.* 2022, 19(1): 80-90.

W kolejnych latach realizowane przeze mnie prace badawcze skupiły się na substancjach pomocniczych i ich wykorzystaniu w technologii postaci leku, w szczególności stałych doustnych postaciach leku. W tym okresie współpracowałem z różnymi grupami badawczymi, w tym:

- Physiolution GmbH, Greifswald (Niemcy) oraz Physioluton Polska Sp. z o.o., Wrocław (Polska) pod kierunkiem dra. hab. Grzegorza Garbacza,
- Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (Polska) pod kierunkiem dr Doroty Haznar-Garbacz,
- Dział Preformulacji, Adamed Pharma S.A., Pieńków (Polska) pod kierunkiem dra. Bartłomieja Kubiaka,
- Thermo Electron GmbH, Karlsruhe, (Niemcy) pod kierunkiem dr Margarethe Richter,
- School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin (Irlandia) pod kierunkiem prof Lidii Tajber,

czego wynikiem były liczne doniesienia naukowe prezentowane podczas krajowych i zagranicznych konferencji i sympozjów, oraz publikacje w postaci cyklu powiązanych tematycznie artykułów zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego i przedstawionych w Tabeli 1, a także jeden nie będący częścią tego cyklu:

- Haznar-Garbacz D, Kaminska E, Zakowiecki D, Lachmann M, Kaminski K, Garbacz G, Dorozynski P, Kulinowski P. Melts of Octaacetyl Sucrose as Oral-Modified Release Dosage Forms for Delivery of Poorly Soluble Compound in Stable Amorphous Form. *AAPS PharmSciTech.* 2018, 19(2): 951-960.

Ponadto zdobyta wiedza i doświadczenie umożliwiły 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 Patentowych dwa zgłoszenia patentowe (patrz Tabela 1).

W latach 2021 – 2023 zostałem poproszony o wykonanie 7 recenzji manuskryptów artykułów dla takich czasopism jak *Pharmaceutics and Bioengineering*. Trzy z nich zostały zaakceptowane do publikacji:

- Mzoughi J, Vandamme T, Luchnikov V. Biphasic Drug Release from Rolled-Up Gelatin Capsules with a Cylindrical Cavity. *Pharmaceutics*. 2021, 13(12): 2040.
- Kádár S, Csicsák D, Tózsér P, Farkas A, Pála T, Mirzahosseini A, Tóth B, Tóth G, Fiser B, Horváth P, Madarász J, Avdeef A, Takács-Novák K, Sinkó B, Borbás E, Völgyi G. Understanding the pH Dependence of Supersaturation State-A Case Study of Telmisartan. *Pharmaceutics*. 2022, 14(8): 1635.
- Hummler H, Page S, Stillhart C, Meilicke L, Grimm M, Mannaa M, Gollasch M, Weitschies W. Influence of Solid Oral Dosage Form Characteristics on Swallowability, Visual Perception, and Handling in Older Adults. *Pharmaceutics*. 2023, 15(4): 1315.

Zestawienie sumaryczne dorobku naukowego po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych:

Liczba opublikowanych oryginalnych prac badawczych i artykułów technicznych: 28,

Łączna wartość współczynnika oddziaływania Impact Factor (IF): 64,096.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

W latach 2014 - 2023 wspierałem merytorycznie przygotowanie ośmiu eksperymentalnych prac magisterskich z zakresu technologii postaci leku wykonywanych przez studentów V roku kierunku farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem prof. Krzysztofa Cala.

W latach 2013 - 2023 brałem udział w licznych wydarzeniach popularyzujących naukę prezentując wyniki prowadzonych przeze mnie prac badawczych. W części z nich uczestniczyłem także aktywnie tworząc program seminarium lub będąc częścią zespołu organizacyjnego. Pełną listę wydarzeń zestawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. *Lista wydarzeń popularyzujących naukę.*

Termin	Wydarzenie	Rola
2013, czerwiec	Letnia Szkoła Technologii Farmaceutycznej zorganizowana przez Katedrę i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny GUMed, Gdańsk	prelegent
2016, wrzesień	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Rudolf Lietz, Inc. Manila, Filipiny	komitet programowy prelegent
2016, wrzesień	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Rudolf Lietz, Inc., Ho Chi Minh City, Wietnam	komitet programowy prelegent
2017, czerwiec	Letnia Szkoła Technologii Farmaceutycznej zorganizowana przez Katedrę i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny GUMed, Gdańsk	prelegent

Termin	Wydarzenie	Rola
2017, sierpień	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Siam Union Inter Chemicals, Bangkok, Tajlandia	komitet programowy prelegent
2017, sierpień	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Narda pt.: Application of calcium phosphate based excipients, Jakarta, Indonezja	komitet programowy prelegent
2017, listopad	Sesja naukowa podczas targów API China, Xiamen, Chiny	prelegent
2018, kwiecień	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Youpuhui, Szanghaj, Chiny	komitet programowy prelegent
2018, kwiecień	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Youpuhui, Pekin, Chiny	komitet programowy prelegent
2018, kwiecień	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Youpuhui, Guangzhou, Chiny	komitet programowy prelegent
2018, maj	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Brenntag Polska pt.: Fosforany wapnia oraz sole kwasu stearynowego jako substancje pomocnicze w technologii postaci leku, Kraków	organizacyjny, prelegent
2019, marzec	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Narda Tita pt.: Superior Excipients meeting your formulation challenges, Jakarta, Indonezja	prelegent
2019, maj	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Youpuhui, Jinan City, Chiny	komitet programowy prelegent
2019, wrzesień	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę Masung pt.: Strategies for successful formulation, Seul, Korea Południowa	prelegent
2019, wrzesień	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę IMCD India pt.: Innovative Pharma Solutions for OSDs To Overcome Regulatory Challenges, Hyderabad, Indie	prelegent
2023, marzec	Seminarium dla przemysłu farmaceutycznego zorganizowane przez firmę IMCD Vietnam, Hanoi, Wietnam	komitet programowy prelegent
2023, maj	Zajęcia dla słuchaczy studiów magisterskich na kierunku Przemysł Farmaceutyczny i Kosmetyczny, Wydział Farmaceutyczny GUMed, Gdańsk	prelegent

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych, w latach 2013 – 2023, brałem aktywny udział w wielu krajowych i międzynarodowych konferencjach oraz sympozjach naukowych prezentując wyniki prowadzonych przeze mnie prac badawczych. Pełną listę prezentacji naukowych zestawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Lista doniesień naukowych prezentowana na konferencjach i sympozjach naukowych.

Rok	Tytuł doniesienia naukowego	Wydarzenie
2013	Wiatr H, Żakowiecki D, Cal K. Ocena właściwości ochronnych materiałów opakowaniowych.	XXII Naukowy Zjazd PTFarm, Białystok
2014	Zakowiecki D, Cal K, Kaminski K, Adrjanowicz K, Swider L, Garbacz G. The improvement of the dissolution rate of ziprasidone from solid oral formulations. Grzybowska K, Paluch M, Grzybowski A, Włodarczyk P, Kaminski K, Wojnarowska Z, Zakowiecki D. Enhancement of the physical stability of amorphous drugs by preparing amorphous mixtures.	9th PBP World Meeting, Lizbona, Portugalia

Rok	Tytuł plakatu naukowego	Wydarzenie
2016	Hess T, Tiwari R, Lachmann M, Zakowiecki D, Edinger P. Flow Enhancement of Poorly Flowable APIs Using a Novel Tricalcium Phosphate Based Glidant.	AAPS Annual Meeting and Exposition, Colorado, Denver, US
	Haznar-Garbacz D, Ozimina-Kaminska E, Kaminski K, Zakowiecki D, Lachmann M, Garbacz G. Novel Oral Modified Release System for Poorly Soluble Compound, Nifedipine: A Model BCS Class II Drug.	
	Tiwari R, Hess T, Muschik M, Lachmann M, Zakowiecki D. The influence of co-diluent on compression properties of dicalcium phosphates anhydrous and dihydrate formulation. Lachmann M, Edinger P, Zakowiecki D, Tiwari R, Hess T. Characterization and performance of a novel tricalcium phosphate glidant material for the flow enhancement in solid dosage formulation.	10th PBP World Meeting, Glasgow, UK
2017	Zakowiecki D, Emrich A, Lachmann M, Tiwari R, Hess T. Application of highly porous calcium phosphates in quickly disintegrating formulations.	2nd European Conference on Pharmaceutics, Krakow
	Zakowiecki D, Lachmann M, Hess T. Zastosowanie fosforanów wapnia do opracowania tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zawierających ibuprofen i kofeinę.	XXIII Naukowy Zjazd PTFarm, Krakow
	Lachmann M, Edinger P, Zakowiecki D, Hess T. Synergetic Effects in Roller Compaction of Dibasic Calcium Phosphate Types in Mixtures with Microcrystalline Cellulose.	AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, California, US
2018	Zakowiecki D, Lachmann M, Emrich A, Hess T. The Use of Highly Porous Calcium Phosphates in the Development of a Quickly Disintegrating Formulation: Ibuprofen 250 mg / Caffeine 50 mg Tablets.	
	Zakowiecki D, Hang C, Lachmann M, Hess T. Proportional formulation for quickly disintegrating tablets of acyclovir 200mg, 400mg, 800mg.	11th PBP World Meeting, Granada, Spain
	Lachmann M, Martinetz MC, Edinger P, Schaum V, Zakowiecki D, Hess T. Flow Enhancement of Ibuprofen Powder with two Glidant Types in a Continuous Blending Process.	
2019	Lachmann M, Garbacz G, Edinger P, Schaum V, Zakowiecki D, Hess T. Adjusting the release rate of mesalazine from matrix formulations by addition of various excipients.	3rd European Conference on Pharmaceutics, Bologna, Italy
	Zakowiecki D, Freitag M, Cal K. Formulation of mini-tablets with diclofenac sodium and dibasic calcium phosphate by direct compression.	
	Schaum V, Paszkowska J, Garbacz G, Lachmann M, Zakowiecki D, Hess T. Investigation of acetylsalicylic acid stability in formulations containing various excipients under different storage conditions.	
2021	Zakowiecki D, Huhn A, Papaioannou M, Hess T, Centkowska K, Mikolaszek B, Cal K. Characterization of physical properties of novel calcium-phosphate-based starter pellets (PharSQ® Spheres CM).	AAPS PharmSci 360, San Antonio, Texas
	Zakowiecki D, Szczepanska M, Mikolaszek B, Hess T, Cal K. Preparation of a multiple-unit tablet containing enteric-coated pellets with diclofenac sodium using novel calcium-phosphate-based starter pellets.	12th PBP World Meeting, online
	Zakowiecki D, Hess T, Cal K. Stabilization of rosuvastatin calcium with calcium phosphate excipients.	13th CESPT, Gdansk
	Zakowiecki D, Edinger P, Hess T, Shen E. Simple directly compressible formulations for sitagliptin phosphate immediate-release tablets.	AAPS PharmSci 360, Philadelphia, Pennsylvania

Rok	Tytuł plakatu naukowego	Wydarzenie
2022	Schmitt L, Zakowiecki D, Hess T, Hessberger T. Conversion of a low-dose bisoprolol fumarate formulation from wet granulation to direct compression process.	13th PBP World Meeting, Rotterdam, the Netherlands
	Edinger P, Hess T, Cal K, Zakowiecki D. Propensity of starter pellets to accumulate electrostatic charges - effect of composition and pellet size.	Excipient World, Orlando, Florida AAPS PharmSci 360, Boston, Massachusetts
	Shen E, Hess T, Zakowiecki D. Functional assessment and characterization of novel calcium-phosphate-based starter pellets.	
	Edinger P, Hess T, Zakowiecki D. Comparison of the Tendency of DC Excipients to Build-Up of Static Electricity.	
2023	Zakowiecki D, Hess T, Hessberger T, Papaioannou M, Malmquist T, Yuce C, Richter M. Towards continuous manufacturing of liquisolid tablets containing simethicone and loperamide hydrochloride with the use of a twin-screw granulator.	4th European Conference on Pharmaceutics, Marseille, France
	Brito D, Zakowiecki D, Edinger P, Hess T. Development of directly compressible immediate-release tablet formulation containing 500 mg of mefenamic acid. Hessberger T, Zakowiecki D, Schmitt L, Hess T. Direct Compression Study on Rivaroxaban Immediate-Release Tablet Formulations.	

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Od roku 2020 jestem aktywnym członkiem Polskiego Stowarzyszenia Czystych Technologii (PSCT), którego celem jest popularyzacja wiedzy nt. technologii czystych tzw. Cleanroom i ich wykorzystania m.in. w branży farmaceutycznej i biotechnologicznej. Jako członek Stowarzyszenia biorę udział w przygotowywaniu programów szkoleniowych oraz prezentacji. Ponadto jestem akredytowanym trenerem International Confederation of Contamination Control Societies (ICCCS), która jest międzynarodową organizacją pozarządową opracowującą standardy i normy dla stref czystych.

W latach 2020 – 2023 pełniłem rolę eksperta w ramach projektu BRIDGE Alfa, inicjatywy NCBR wspierającej innowacje w Polsce, świadcząc usługi specjalistycznego doradztwa przy projektach badawczo-rozwojowych w sektorze farmaceutycznym.

W okresie pracy w Zakładach Farmaceutycznych Polpharma S.A. w Starogardzie Gdańskim zaangażowany byłem w opracowanie i wdrożenie do produkcji innowacyjnej technologii otrzymywania tabletek zawierających tadalafil oraz tabletek z zyprazydonem w postaci chlorowodoru i zasady. Obydwie substancje lecznicze charakteryzują się bardzo słabą rozpuszczalnością w środowisku wodnym. Opracowane technologie umożliwiały produkcję tabletek, które charakteryzowały się dostępnością farmaceutyczną taką samą jak produkt referencyjny. Zarówno skład preparatów jak i sposób ich produkcji stały się przedmiotem 5 zgłoszeń patentowych krajowych i międzynarodowych. W przypadku jednego wynalazku (tabletki z tadalafilami) patent został przyznany.

- Żakowiecki D, Mazgalski J, Tukalska A. Solid pharmaceutical dosage forms comprising tadalafil and methods of preparation thereof. Nr patentu: EP 2 654 723 B1. Data zgłoszenia: 23.12.2011.
- Żakowiecki D, Mazgalski J. Pharmaceutical compositions comprising ziprasidone free base or ziprasidone hydrochloride and the method for their preparation. Nr zgłoszenia patentowego: WO/2010/082855. Data zgłoszenia: 27.08.2009.
- Mazgalski J, Żakowiecki D. Środek farmaceutyczny zawierający zyprazydon, sposób jego wytwarzania i zastosowanie. Nr zgłoszenia patentowego: 387050. Data zgłoszenia: 15.01.2009.
- Mazgalski J, Żakowiecki D. Kompozycja farmaceutyczna zasady zyprazydonu oraz sposób jej wytwarzania. Nr zgłoszenia patentowego: 388223. Data zgłoszenia: 09.06.2009.
- Mazgalski J, Żakowiecki D. Kompozycja farmaceutyczna chlorowodoru zyprazydonu oraz sposób jej wytwarzania. Nr zgłoszenia patentowego: 388222. Data zgłoszenia: 09.06.2009.

W roku 2012 otrzymałem nagrodę „Złoty Galen” przyznawaną corocznie najbardziej wyróżniającym się pracownikom Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A. w Starogardzie Gdańskim, a w roku 2011 III-cią nagrodę za innowację roku za wdrożenie techniki mapowania ramanowskiego w procesie tzw. odwróconej inżynierii (ang. reverse engineering) stosowanej w początkowych etapach prac nad opracowaniem leków generycznych.

W okresie pracy w Chemische Fabrik Budenheim KG brałem aktywny udział w charakterze wystawcy w licznych międzynarodowych konferencjach i targach, gdzie miałem możliwość wymiany doświadczeń i poglądów z naukowcami, technologami i innymi profesjonalistami pracującymi w branży farmaceutycznej na całym świecie:

- 2014 CPhI Worldwide, Paryż, Francja
- 2014 CPhI India and P-MEC, Mumbaj, Indie
- 2015 CPhI Worldwide, Madryt, Hiszpania
- 2015 VIII Kongres Świata Przemysłu Farmaceutycznego, Rzeszów
- 2015 CPhI India and P-MEC, Mumbaj, Indie
- 2016 CPhI Worldwide, Barcelona, Hiszpania
- 2016 CPhI India and P-MEC, Mumbaj, Indie
- 2017 CPhI Worldwide, Frankfurt nad Menem, Niemcy
- 2017 API China, Xiamen, Chiny
- 2017 CPhI India and P-MEC, Mumbaj, Indie
- 2018 API China & CHINA-PHARM, Nanjing, Chiny
- 2018 Pharmtech & Ingredients, Moskwa, Rosja
- 2019 API China, Hangzhou, Chiny
- 2019 CPhI Worldwide, Frankfurt nad Menem, Niemcy
- 2022 CPhI Worldwide, Frankfurt nad Menem, Niemcy

Uczestniczyłem także w konferencjach poświęconych zagadnieniom technologicznym i jakościowym w przemyśle farmaceutycznym:

- IPEC Europe Excipient Conference, 18-19 września 2018, Kolonia, Niemcy
- 3rd Continuous Manufacturing Conference, 3-5 maja 2022, Rzym, Włochy.