

OPRACOWANIE  
INNOWACYJNYCH METOD DO  
BIOFARMACEUTYCZNEJ  
OCENY STAŁYCH DOUSTNYCH  
POSTACI LEKU

dr. Grzegorz Garbacz

## Podziękowania

Mojej Żonie Dorocie, córeczkom Marysi i Helence dziękuję za cierpliwość, wyrozumiałość i wsparcie.

Równocześnie chciałbym podziękować tym wszystkim, bez pomocy i wsparcia których praca ta nie mogłaby powstać.

Dziękuję moim współpracownikom Anne Deuter, Oldze Fronczyk, Tom Moritz, Jarosław Sczodrok, Anirudh Kaparapu, Grzegorzowi Domańskiemu, Claus Uwe Böhm, Frank Scheffter, Kristinie i Grzegorzowi Lisek, Bartoszowi Kołodziejowi, Markowi Bawcowi, Jadwidze Paszkowskiej, Marceli Wiater i współautorom za zaangażowanie i współpracę w naszych trudnych badaniach, których zawsze podejmujemy się z odwagą, fantazją i zaraźliwym optymizmem.

Dziękuję mojej rodzinie, Grzegorzowi Banachowi i Annie Haznar za zaufanie, dyskusje, pomoc w trudnych momentach i motywację. Dziękuję Teściom, Rodzicom oraz cioci Krystynie Sikorze za wsparcie i dobre słowo.

Pani Profesor dr hab. Janinie Lulek za cierpliwość, optymizm i zmotywowanie mnie do złożenia niniejszej pracy.

## Spis treści

1. Imię, Nazwisko: Grzegorz, Garbacz .....	6
2. Posiadane dyplomy i wykształcenie .....	6
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu .....	7
4. Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki...8	
<b>Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311. ....</b>	<b>8</b>
<b>I Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy .....</b>	<b>8</b>
A) Tytuł osiągnięcia naukowego: Opracowanie innowacyjnych metod do biofarmaceutycznej oceny stałych doustnych postaci leku.....	8
B) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego: .....	8
<b>II. Omówienie celu naukowego osiągniętych wyników .....</b>	<b>11</b>
1. Uwarunkowania fizjologiczne dla przedklinicznej charakteryzacji stałych doustnych postaci leku .....	11
2. Przykłady wykorzystania Biorelevant Dissolution Stress Test Device.....	14
3. Modyfikacja konstrukcji Biorelevant Dissolution Stress Test Device w celu badania preparatów o natychmiastowym uwalnianiu .....	16
4. Symulacja warunków jelitowych z użyciem wodorowęglanów.....	23
5. Podsumowanie.....	31
6. Bibliografia.....	32
<b>III. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w pkt I) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych.....</b>	<b>37</b>
A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC).....	37
B) Udzielone patenty międzynarodowe i krajowe.....	41
C) Wynalazki oraz wzory użytkowe i przemysłowe, które uzyskały ochronę i zostały wystawione na międzynarodowych lub krajowych wystawach lub targach.....	42
D) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w pkt II A:.....	42
E) Opracowania zbiorowe, katalogi zbiorów, dokumentacja prac badawczych, ekspertyz, utworów i dzieł artystycznych .....	42
F) Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania 108,801. ....	43
G) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 601 (522 bez autocytań) .....	43
H) Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 14 (19.03.2019) .....	43
I) Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach.....	44

J) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną .....	45
K) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych .....	45
<b>III. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta .....</b>	<b>46</b>
A) Uczestnictwo w programach europejskich oraz innych programach międzynarodowych i krajowych .....	46
B) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych .....	46
C) Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych .....	48
D) Otrzymane nagrody i wyróżnienia inne niż wymienione w pkt II J .....	48
E) Udział w konsorcjach i sieciach badawczych .....	48
F) Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych oraz we współpracy z przedsiębiorcami, innymi niż wymienione w pkt II - I .....	49
G) Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism .....	49
H) Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych .....	49
I) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki .....	49
J) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji .....	49
K) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego .....	50
L) Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich .....	50
M) Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie .....	50
N) Udział w zespołach eksperckich i konkursowych .....	50
O) Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych .....	51
P) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych .....	51
Q) Inne osiągnięcia, nie wymienione w pkt III A – III P .....	55
<b>5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych .....</b>	<b>56</b>
<b>5.1. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora</b>	<b>56</b>
<b>5.2. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora .....</b>	<b>58</b>
A) Opracowanie Innowacyjnych postaci leku, których kinetyka uwalniania jest regulowana przez prędkość wytwarzania lub prężność gazu .....	58
B) Stabilizacja postaci amorficznej wybranych aktywnych substancji farmaceutycznych i oceny ich rozpuszczalności i kinetyki uwalniania .....	59
C) Opracowanie aparatów do przedklinicznej oceny stałych doustnych postaci leku oraz leków gastroretencyjnych w symulowanych warunkach postprandialnych. ....	59
D) Charakteryzacja warunków pasażu żołądkowo-jelitowego w warunkach na czczo i po posiłku z użyciem kapsułek telemetrycznych oraz obrazowaniem MRI. ....	60

E) Opracowanie innowacyjnych stałych doustnych postaci leku i metod ich oceny. ....	61
Autoreferat w języku angielskim.....	63
1. Name, surname: Grzegorz Garbacz.....	65
2. Diplomas and education .....	65
3. Information about previous and current employment.....	65
4. List of published scientific works or creative professional work and information on didactic achievements, scientific cooperation and popularization of science.....	66
I List of publications constituting a scientific achievement referred to in art. 16 sec. 2 acts. ...	66
A) Title of scientific achievement:.....	66
B) Publications included in the scientific achievement:.....	66
II. Discussion of the scientific goals of the results achieved.....	69
1. Physiological conditions for preclinical characterization of solid oral dosage forms .....	69
Examples of the use of the Biorelevant Dissolution Stress Test Device .....	72
Modification of the Biorelevant Dissolution Stress Test Device for immediate release formulations .....	73
Simulation of intestinal conditions using hydrogen carbonate buffers.....	80
5. Summary .....	89
References .....	90
III. List of other (not included in the achievement mentioned in point I) published scientific papers and indicators of scientific achievements .....	95
A) Scientific publications in journals in the Journal Citation Reports (JRC) database .....	95
B) International and national patents granted .....	99
C) Inventions and utility and industrial designs that have obtained protection and have been issued at international or national exhibitions or fairs.....	100
D) Monographs, scientific publications in international or national magazines other than those in the database referred to in point II A: .....	100
E) Collective studies, catalogs of collections, documentation of research works, expert opinions, works and artistic works .....	100
F) Total impact factor according to the Journal Citation Reports (JCR), according to the year of publication .....	100
G) Number of publications cited according to the Web of Science (WoS) database .....	100
H) Hirsch index according to the Web of Science database (WoS).....	101
I) Managing international and national research projects and participation in such projects .....	101
J) International and national awards for scientific or artistic activity .....	102
K) Presentation of papers at international and national thematic conferences.....	102
III. Didactic and popularizing achievements as well as information about the international cooperation of the postdoctoral student .....	103
A) Participation in European programs and other international and national programs ..	103

B) Active participation in international and national scientific conferences .....	103
C) Participation in the organizational committees of international and national scientific conferences .....	105
D) Received awards and distinctions other than those mentioned in point II J .....	105
E) Participation in consortia and research networks.....	105
F) Project management carried out in cooperation with scientists from other Polish and foreign centers and in cooperation with entrepreneurs other than those mentioned in point II - I .....	106
G) Participation in editorial committees and scientific councils of magazines .....	106
H) Membership in international and national organizations and scientific societies .....	106
I) Didactic achievements and in the field of popularization of science or art .....	106
J) Scientific care for students and physicians in the course of specialization .....	107
K) Scientific supervision over doctoral students as a scientific supervisor or auxiliary promoter .....	107
L) Internships at foreign and national academic or academic centers .....	107
M) Expertises or other studies performed on order.....	107
N) Participation in expert and competition teams .....	108
O) Reviewing international and national projects.....	108
P) Reviewing publications in international and national magazines .....	108
Q) Other achievements, not listed in points III A to III P .....	112
5. Discussion of other scientific and research achievements .....	113
5.1. Scientific and research activity before obtaining the doctoral degree.....	113
5.2. Scientific and research activity after obtaining the doctoral degree.....	114
A) Developing innovative forms of the drug whose release kinetics are regulated by the speed of production or the gas pressure. ....	114
B) Stabilization of the amorphous form of selected active pharmaceutical substances and evaluation of their solubility and release kinetics. ....	115
C) Development of apparatus for preclinical evaluation of solid oral dosage forms and gastroretic drugs in simulated postprandial conditions.....	115
D) Characterization of gastrointestinal passage conditions under fasting and postprandary conditions using telemetry capsules and MRI imaging. ....	116
E) Development of innovative solid oral dosage forms and methods for their characterization.....	117
<b>Oświadczenia współautorów.....</b>	<b>119</b>
<b>Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe .....</b>	<b>139</b>

Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu: dyscyplina: nauki farmaceutyczne.

## **1. Imię, Nazwisko: Grzegorz, Garbacz**

## **2. Posiadane dyplomy i wykształcenie**

2004 r – studia magisterskie - Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, specjalność Farmacja Apteczna. Praca magisterska: „Wpływ warunków na przebieg procesu suszenia i właściwości kapsulek żelatynowych miękkich o wypełnieniach hydrofilnych i lipofilnych ” Promotor: prof. dr hab. J. Pluta, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich, Wrocław, Polska.

2005 r. - uzyskanie tytułu dyplomowanego farmaceuty (Dipl. Pharmazeut) Uniwersytet w Greifswaldzie (UG), Fakultet Matematyczno-Przyrodniczy, Wydział Farmaceutyczny. Praca magisterska: „Symulacja wybranych aspektów przewodności pokarmowej” Promotor: prof. dr Werner Weitschies, Zakład Biofarmacji i Technologii Postaci Leku Uniwersytetu w Greifswaldzie.

2010 r. - prawo wykonania zawodu farmaceuty – Okręgowa Izba Aptekarska w Schwerin, Meklemburgia i Pomorze Przednie, Niemcy.

2010 r. - dyplom doktora nauk farmaceutycznych (Dr. Rer. Nat.), Uniwersytet w Greifswaldzie, Fakultet Matematyczno-Przyrodniczy, Wydział Farmaceutyczny, Praca doktorska: „Budowa urządzenia testowego do symulacji czynników mechanicznych pasażu żołądkowo-jelitowego stałych doustnych postaci leku stress test device” Promotor: prof. dr Werner Weitschies, Zakład Biofarmacji i Technologii Postaci Leku Uniwersytetu w Greifswaldzie.

### 3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

2005 – 2010 r. - asystent do zadań dydaktycznych i przygotowania rozprawy doktorskiej, Uniwersytet w Greifswaldzie, Fakultet Matematyczno-Przyrodniczy, Wydział Farmaceutyczny, Specjalność Biofarmacja i Technologia Farmaceutyczna.

2010 – 2012 r. - asystent z stopniem naukowym doktora (dr rer nat, nauki farmaceutyczne), Uniwersytet w Greifswaldzie, Fakultet Matematyczno-Przyrodniczy, Wydział Farmaceutyczny, Specjalność Biofarmacja i Technologia Farmaceutyczna.

2009 – 2019 r. - współzałożyciel i prezes firmy *spin-off* Physiolution GmbH z siedzibą w Greifswaldzie, Niemcy.

2017 – 2019 r. - współzałożyciel i prezes firmy *spin-off* Physiolution Polska sp. z o. o. z siedzibą we Wrocławiu, Polska.



#### **4. Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki**

**Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311).**

Podstawę ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego stanowi cykl 6 publikacji (6 oryginalnych prac doświadczalnych), opublikowanych w latach 2010–2015 o łącznym współczynniku oddziaływania równym **14,434 (pkt. MNiSW = 165)**. Przedstawiono w nich wyniki badań dotyczących opracowania i praktycznego zastosowania innowacyjnych metod do przedklinicznej oceny stałych doustnych postaci leku.

#### **I Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy**

A) Tytuł osiągnięcia naukowego: Opracowanie innowacyjnych metod do biofarmaceutycznej oceny stałych doustnych postaci leku.

B) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziol, W. Weitschies, S. Klein. (2013) An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers. AAPS Pharm. Sci. Tech. 14 517-522. IF: 1,776, KBN/MNiSW 20

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, opracowaniu zasady działania oraz konstrukcji urządzenia przedstawionych na rycinie 1, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń polegających na przeprowadzeniu badań których wyniki zamieszczone zostały na ryc. 2, 3 i 4, interpretacji wyników badań informacji literaturowych, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60 %.

2. G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziol, J. Mazgalski, W. Weitschies. (2014) Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. AAPS Pharm. Sci. Tech. 15 230-236. IF: 1,641, KBN/MNiSW 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu planu doświadczeń przedstawionych na rycinach 1 i 2, przeprowadzeniu i analizie wyników badań uwalniania, których wyniki zamieszczone zostały na ryc. 3 i 4, interpretacji

wyników badań uwalniania w kontekście dostępnego piśmiennictwa oraz danych literaturowych, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60 %.

3. G. Garbacz, D. Cadé, H. Benameur, W. Weitschies. (2014) Bio-relevant dissolution testing of hard capsules prepared from different shell materials using the dynamic open flow through test apparatus. *Eur. J.Pharm. Sci.* 57 264-272. IF: 3,350, KBN/MNiSW 35

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, opracowaniu zasady działania oraz konstrukcji urządzenia przedstawionych na rycinie 1, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń wg schematu przedstawionego na ryc. 2, przeprowadzeniu badań których wyniki zamieszczone zostały w tabelach 1 i 2 sekcje stress test, oraz na ryc. 3, 4, 5 oraz 7 i interpretacji wyników badań kontekście danych literaturowych, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60 %.

4. G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolek, W. Weitschies, S. Klein. (2014) A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers for dissolution testing of ionisable compounds. *Eur. J. Pharm. Sci.* 51, 224-231. IF: 3,350, KBN/MNiSW 35

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, opracowaniu zasady działania oraz konstrukcji urządzenia przedstawionych na rycinie 1, zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań których wyniki zamieszczone zostały w tabelach 2 i 3 oraz na ryc. 2, 3, 4, 5 i 6 jak i interpretacji wyników badań kontekście danych literaturowych, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60 %.

5. D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. *AAPS PharmSciTech.* 16, 922-933. IF: 1,954, KBN/MNiSW 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na weryfikacji hipotezy badawczej, opracowaniu zasady działania oraz konstrukcji urządzenia przedstawionych na rycinie 1, zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań na ryc. 6, 7 oraz 8 jak i interpretacji wyników badań kontekście danych literaturowych, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60 %.

6. G. Garbacz, G.-M. Rappen M. Koziolek, W. Weitschies. (2015) Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions. *J. Pharm. Pharmacol.* 67, 199-208. IF: 2,363, KBN/MNiSW 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu badań wg schematu przedstawionego na ryc. 2, przeprowadzeniu badań uwalniania i analizy wyników zamieszczonych na ryc. 2, 3, 4, i 5 interpretacji wyników badań kontekście danych literaturowych, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70 %.

**Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wraz z punktacją\***

L.p.	Opis bibliograficzny pracy	IF	KBN/ MNiSW	Zaznaczyć x			
				Jedyny autor	Pierwszy, drugi autor	Ostatni autor	Autor korespondenc.
1.	G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolak, W. Weitschies, S. Klein. (2013) An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers. AAPS Pharm. Sci. Tech. 14 517-522.	1,776	20		x		x
2.	G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziolak, J. Mazgalski, W. Weitschies. (2014) Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. AAPS Pharm. Sci. Tech. 15 230-236.	1,641	25		x		x
3.	G. Garbacz, D. Cadé, H. Benameur, W. Weitschies. (2014) Bio-relevant dissolution testing of hard capsules prepared from different shell materials using the dynamic open flow through test apparatus. Eur. J.Pharm. Sci. 57 264-272.	3,350	35		x		
4.	G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolak, W. Weitschies, S. Klein. (2014) A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers for dissolution testing of ionisable compounds. Eur. J. Pharm. Sci. 51, 224-231.	3,350	35		x		x
5.	D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. AAPS PharmSciTech. 16, 922-933.	1,954	25			x	
6.	G. Garbacz, G.-M. Rappen M. Koziolak, W. Weitschies. (2015) Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions. J. Pharm. Pharmacol. 67, 199-208.	2,363	25		x		x
<b>razem</b>		<b>14,434</b>	<b>165</b>	<b>-</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

## II. Omówienie celu naukowego osiągniętych wyników

### 1. Uwarunkowania fizjologiczne dla przedklinicznej charakterystyki stałych doustnych postaci leku

Do niedawna jedyną drogą oceny biorównoważności oraz porównanie profili farmakokinetycznych dla doustnych postaci leku możliwe było tylko poprzez przeprowadzenie badań klinicznych. Ostatnie lata przyniosły jednak znaczny rozwój w zakresie systemów do badań *in vitro* tej grupy leków [1–3]. Systemy te są projektowane tak aby mogły naśladować wybrane aspekty fizjologii przewodu pokarmowego. Dodatkowo obserwuje się znaczny rozwój narzędzi *in silico* oraz obliczeniowych modeli farmakokinetycznych mających zastosowanie do szacowania profili stężeń leku w osoczu lub miejscach docelowego działania [4,5]. Jest zatem bardzo prawdopodobne, że w przyszłości biorównoważność i bezpieczeństwo farmakokinetyczne doustnych postaci leku można będzie potwierdzić za pomocą odpowiednich zestawów testów *in vitro* dopasowanych do składu i zasady działania ocenianej postaci leku.

W niniejszej pracy dokonany został przegląd literatury dotyczącej fizjologii przewodu pokarmowego, jak również klasycznych i innowacyjnych metod oceny dostępności farmaceutycznej [6].

Opracowanie predykcyjnych systemów testowych *in vitro* dla stałych doustnych postaci leku zdolnych do realistycznej symulacji warunków tranzytu żołądkowo-jelitowego stanowi nadal poważne wyzwanie [2,3]. Takie testy dostępności farmaceutycznej powinny umożliwiać ocenę wytrzymałości i niezawodności zasady działania i charakterystyki farmakokinetycznej formułacji, a także odpowiedzieć na pytanie, czy dwa doustne preparaty zawierające tę samą dawkę tego samego leku będą biorównoważne [6].

Warunkiem wstępnym do opracowania bio-predykcyjnych testów uwalniania jest szczegółowa informacja o warunkach fizjologicznych na jakie napotyka postać leku podczas pasażu żołądkowo-jelitowego, a także jej uwzględnienie do racjonalnego, zorientowanego na fizjologię drogi aplikacji, rozwoju zarówno formułacji, jak i metodologii ich badania [7–9].

W badaniach prowadzonych przez innych autorów wykazano, że pasaż żołądkowo-jelitowy stałych doustnych postaci leku charakteryzuje się dużą zmiennością właściwości fizykochemicznych, a także nieciągłością dynamiki pasażu [10–12]. Wpływ składu jakościowego i ilościowego fizjologicznych płynów obecnych w przewodzie pokarmowym płynów na uwalnianie leku był intensywnie badany [2,13,14]. W badaniach wykazano występowanie dużej międzyosobniczej i wewnątrzosobniczej zmienności właściwości fizykochemicznych (np. pH, siła jonowa, napięcie powierzchniowe), aktywności trawiennej i powierzchniowej, a co za tym idzie nierównomiernej zdolności rozpuszczania leków [15–17]. Wiadomo również, że przyjmowanie pokarmu może powodować znaczącą zmianę w składzie i właściwościach płynów żołądkowo-jelitowych, które z kolei (np.: po spożyciu posiłku o wysokiej kaloryczności lub etanolu) mogą powodować znaczące zmiany w charakterystyce

uwalniania substancji aktywnej, a tym samym w profilach farmakokinetycznych uzyskanych po przyjęciu stałych doustnych postaci leku .

Jednakże, jak dotąd niewiele uwagi poświęcono wpływowi oddziaływań mechanicznych takich, jak ciśnienie i hydrodynamika płynów obecnych w przewodzie pokarmowym, na charakterystykę uwalniania stałych doustnych postaci leku [10,18–21]. Z naszych wcześniejszych prac oraz danych literaturowych wynika, że czynniki fizyczne mają duże znaczenie dla bezpieczeństwa farmakokinetycznego i niezawodności doustnych preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu (MR) [18,22]. W licznych badaniach na ludziach wykazano, że pasaż postaci leku przez przewód pokarmowy charakteryzuje się wysoce zmiennymi i nieciągłymi warunkami transportu. Transport postaci leku wzdłuż przewodu pokarmowego jest wynikiem naprzemiennych faz statycznych o stosunkowo długim czasie trwania i zdarzeń dynamicznego ruchu [12,23]. Podczas faz ruchu takich, jak opróżnienie żołądka i pasaż przez zastawkę między jelitową, postacie leku są przez krótki czas transportowane z prędkościami rzędu 20-70 cm / s. Niedawno stwierdzono również, że podczas przejścia przez GI stałe postacie leku są narażone na mechaniczne naciski wynikające z typowych ruchów perystaltycznych w GI. Maksymalne ciśnienia rejestrowano w regionach odźwiernika żołądka i zastawki jelitowej [10,20].

Oprócz fizycznych warunków pasażu, skład, objętość płynu dostępnego w świetle przewodu pokarmowego może mieć znaczący wpływ na uwalnianie leku [13,15,24,25]. Dane uzyskane za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego wykazały, że w warunkach na czczo, ciecz nie jest równomiernie rozmieszczona wzdłuż jelit, ale ogranicza się do zazwyczaj trzech do sześciu oddzielnych kieszonek płynu [26–28]. Zgodnie z tą obserwacją można wykazać, że podczas przejścia przez przewód pokarmowy postacie leku nie są w ciągłym kontakcie z płynami, ale czasami trafiają w puste lub wypełnionych gazem sekcje jelita. Przy wszystkich tych podstawowych informacjach staje się jasne, że projektowanie standardowych metod rozpuszczania nie zapewnia realistycznej symulacji warunków stresowych specyficznych dla GI [6,17,26].

Realistyczna symulacja warunków fizykochemicznych przewodu pokarmowego w badaniach *in vitro* jest istotnym warunkiem wstępnym dobrego oszacowania kinetyki rozpuszczania i racjonalnego rozwoju doustnych postaci leku. Jak wspomniano wcześniej, standardowe testy uwalniania z odpowiednimi ustawieniami doświadczalnymi umożliwiają przynajmniej w pewnym stopniu również symulowanie warunków fizykochemicznych przewodu pokarmowego. Stwierdzono już, że zestaw mediów do uwalniania reprezentujących zmieniające się warunki pH w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego często wystarcza do przewidzenia skuteczności doustnych postaci leku [29]. Wyniki takich eksperymentów są zwykle jeszcze bardziej przewidywalne, jeśli stosowane roztwory są przystosowane do reprezentowania nie tylko pH, ale także osmolalności i siły jonowej cieczy obecnych fizjologicznie w przewodzie pokarmowym [30]. Jednak proste bufony wodne często nie odzwierciedlają innych kluczowych aspektów składu zawartości GI, w tym napięcia powierzchniowego, lepkości i obecności żywności lub produktów jej trawienia, które mogą mieć znaczenie dla uwalniania leku z badanej formułacji. W związku z tym zaproponowano różne media symulujące warunki w żołądku na czczo lub po posiłku, jelicie cienkim i grubym i z powodzeniem zastosowano je w licznych pracach eksperymentalnych. Najbardziej aktualne wyniki badań naukowych w zakresie fizjologii ludzkiego przewodu pokarmowego doprowadziły do niedawnej aktualizacji składu jakościowego, ilościowego tych mediów, aby

dokładniej reprezentować zarówno stany przed-, jak i poposiłkowe [31–33]. Należy zwrócić uwagę, że do tej pory skład i objętości roztworów zalecanych do realistycznej symulacji ludzkiego przewodu pokarmowego nie podlegały zmianom w czasie i dlatego nie odzwierciedlają do końca takich procesów fizjologicznych jak trawienie lub zmiany temperatury oraz pH [9,18,20,34,35]. Ostatnie badania wskazują na fakt, że wodorowęglany, jako najbardziej fizjologiczny typ buforu oraz ogólna pojemność buforowa medium do uwalniania odgrywają zasadniczą rolę w rozpuszczaniu w świetle jelita zdolnych do jonizacji związków, takich jak leki, polimery i ich formułacje [15,36,37].

W ostatnich kilku dekadach badanie uwalniania stało się nieodzownym narzędziem kontroli jakości i jest często stosowane do określania (bio)farmaceutycznej równoważności produktów leczniczych. Farmakopealne testy rozpuszczania mają względnie prostą konstrukcję i zapewniają dobrze zdefiniowane warunki przez ciągłą ekspozycję postaci leku na wystarczającą ilość medium do uwalniania oraz stałe i powtarzalne oddziaływanie hydrodynamiczne generowane przez ruch medium do uwalniania. Najważniejszymi urządzeniami do badania dostępności farmaceutycznej substancji ze stałych doustnych postaci leku są aparaty 1 do 4 według USP i Farmakopei Europejskiej. Urządzenia te stanowią wysoce standaryzowane narzędzia do kontroli jakości, a przy odpowiednich ustawieniach eksperymentalnych umożliwiają również częściową symulację warunków fizykochemicznych w przewodzie pokarmowym. Jednak te dobrze zdefiniowane i ciągłe warunki badania uwalniania nie odzwierciedlają fizjologii przewodu pokarmowego [38]. Oficjalne testy uwalniania nie zapewnia realistycznej symulacji dynamiki ruchu, motylik i zmienności warunków przewodu pokarmowego oraz nie odzwierciedlają objętości, nieciągłego rozkładu i schematów przepływu płynów żołądkowo-jelitowych. Biorąc pod uwagę złożoną fizjologię przewodu pokarmowego, standardowe metody rozpuszczania niekoniecznie są w stanie realistycznie zasymulować warunki transportu przez GI stałych doustnych postaci leku [3,6].

Kluczowymi czynnikami mogącymi wpływać na kinetykę uwalniania stałych doustnych postaci leku nieuwzględnionymi w standardowych testach rozpuszczania/uwalniania, są:

- dynamika zmienności warunków fizyko-chemicznych, w tym dynamika zmian pH oraz rodzajów jonów buforujących,
- nieciągłość ruchu postaci dawkowanej wzdłuż przewodu pokarmowego przy prędkościach szczytowych do 50 cm/s podczas opróżniania żołądka i pasażu przez zastawkę jelitową,
- ruchliwość GI w postaci sekwencji skurczów mechanicznych o natężeniu do 350 mbar,
- przerywany kontakt postaci leku z płynami przewodu GI
- fizjologiczne zmiany objętości płynów i ich schematy przepływu, takie jak opróżnianie żołądka w zależności od różnych warunków posiłkowych i grup pacjentów,
- gradienty temperatury w żołądku zależne od stanu jego wypełnienia oraz objętości i temperatury przyjmowanych płynów

W chwili obecnej współistnieją dwa główne kierunki rozwoju fizycznych urządzeń do przedklinicznej oceny stałych doustnych postaci leku.

Pierwszy zakłada naśladowanie budowy i funkcjonalności przewodu pokarmowego najdokładniej jak to możliwe [1–3]. Najbardziej zaawansowany system symulujący kompletny przewód pokarmowy został opracowany przez TNO z systemem TIM-1 symulującym żołądek i jelito cienkie oraz systemem TIM-2 symulującym jelito grube [39]. Natomiast najbardziej zaawansowanym rozwiązaniem do symulacji żołądka jest prawdopodobnie dynamiczny

model żołądkowy (DGM) [40]. Należy podkreślić, że złożoność symulowanego narządu GI musi być dokładnie odtworzona, co skutkuje koniecznością wytworzenia urządzeń o większym stopniu skomplikowania oraz wykonywania złożonych i czasochłonnych eksperymentów.

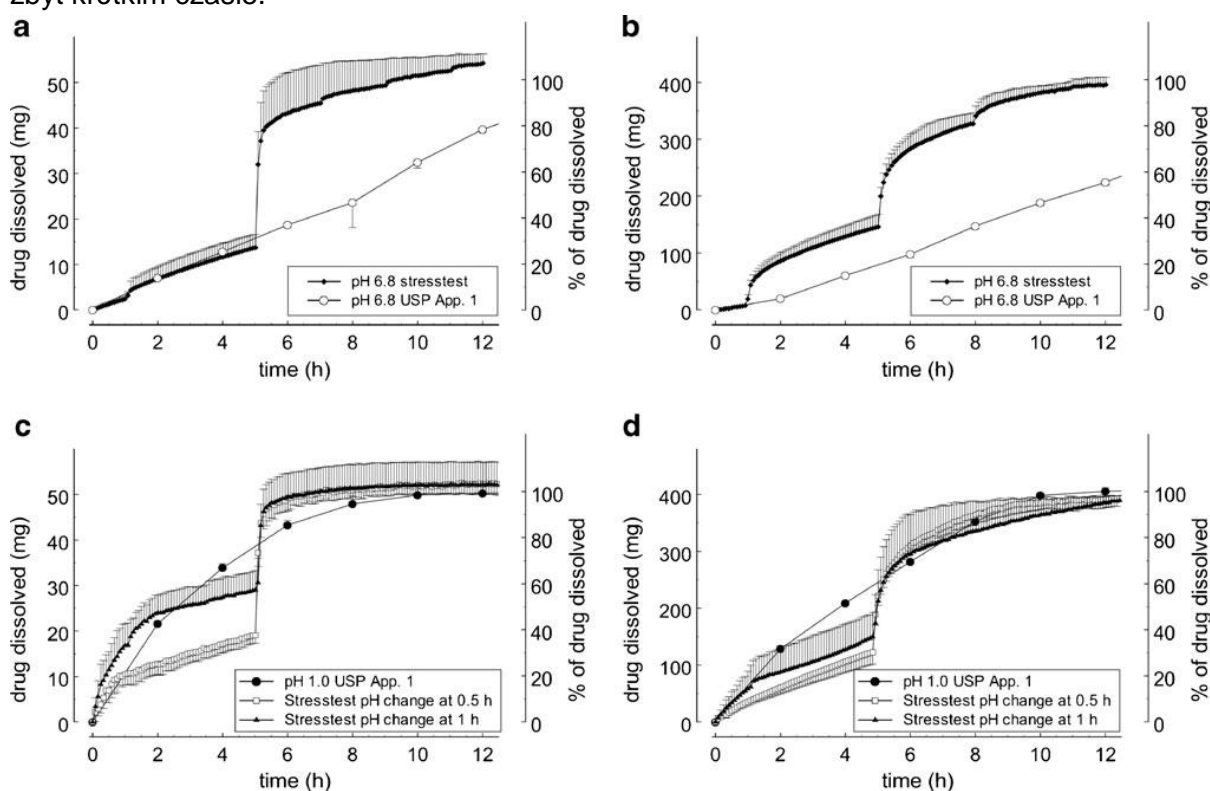
Drugi kierunek rozwoju aparatów do symulacji przewodu pokarmowego polega na opracowaniu stosunkowo prostych i abstrakcyjnych systemów testowych, które umożliwiają zastosowanie dobrze zdefiniowanych warunków istotnych fizjologicznie w oddzielnych eksperymentach, a wskutek rozwoju technologii być może w jednym układzie doświadczalnym [1–3]. Zaletą tego kierunku rozwoju aparatury jest możliwość metodycznego podejścia "czynnik po czynniku". Dzięki serii kolejnych eksperymentów można łatwiej zidentyfikować krytyczne parametry fizjologiczne działające na określony preparat. Jest to celem obecnie prowadzonego rozwoju aparatury badawczej opracowanej przeze mnie w latach 2010 - 2019, który wykorzystuje nasze poprzednio wprowadzone urządzenie Biorelevant Dissolution Stress Test Device jako pierwowzór i element pomocniczy [41]. W badaniach prowadzonych z wykorzystaniem tego urządzenia jednoznacznie wykazaliśmy, że uwalnianie ze stałych doustnych postaci leku w przewodzie pokarmowym jest zależne od warunków fizyko-chemicznych jak również oddziaływań mechanicznych. Opracowane przez nas innowacyjne urządzenie Biorelevant Dissolution Stress Test Device i jego modyfikacje stosuje algorytmy testowe oparte na fizjologii i w sposób realistyczny symuluje podstawowe parametry stresu fizjologicznego, w tym dynamikę transportu i siły oddziaływujące na postać leku generowane przez motorykę przewodu pokarmowego. Przydatność urządzenia do analizy stałych doustnych postaci leku została wykazana na licznych preparatach o modyfikowanym uwalnianiu, a prace prowadzone były z użyciem prostych algorytmów testowych lub modelowych programów testowych symulujących mechanikę przewodu pokarmowego [22,42–45].

## 2. Przykłady wykorzystania Biorelevant Dissolution Stress Test Device

Celem pracy "**G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziol, J. Mazgalski, W. Weitschies. (2014) Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. AAPS Pharm. Sci. Tech. 15 230-236.**" prowadzonych nad tabletkami o przedłużonym uwalnianiu z kwetiapiną w dawce 50 lub 400 mg (Seroquel XR) było sprawdzenie odporności mechanicznej tabletek na oddziaływanie czynników mechanicznych o intensywności porównywalnej z fizjologiczną oraz na wpływ zmiennych warunków fizyko-chemicznych. W badaniach zastosowaliśmy ulepszone algorytmy testowe umożliwiające wierniejszą symulację pasażu żołądkowo-jelitowego w warunkach na czczo i tym samym uzyskaliśmy możliwość porównania proporcjonalności dawek.

Badania dostępności farmaceutycznej wykazały zależność profili uwalniania tabletek od pH co stanowi pierwszy sygnał możliwej niepożądanego charakterystyki uwalniania formułacji. W przypadku badanych preparatów SEROQUEL XR, zależność profili uwalniania od pH zaobserwowano dla obu dawek. Wpływ pH mediów był jednak wyraźniejszy w przypadku tabletki o dawce 50 mg. Można to wyjaśnić za pomocą wyższego stosunku powierzchni tabletki do objętości, który skutkowało szybszym wnikaniem wody i pęcznieniem matrycy tabletek w dawce 50 mg i szybszym uwalnianiem [46,47]. Tabletki 400 mg były mniej wrażliwe

na pH środowiska zarówno w standardowych warunkach badania uwalniania, jak i podczas symulowanego pasażu żołądkowo-jelitowego w warunkach na czczo. Ponadto uzyskane wyniki wykazały, że wytrzymałość obu dawek badanych tabletek zmienia się w trakcie eksperymentu, a wnikanie wody i pęcznienie matryc tabletek z HPMC prowadziły do powolnego zmiękczenia tekstury i w konsekwencji zwiększyły podatność na oddziaływania mechaniczne. W przypadku symulacji mechanicznego stresu związanego z opróżnianiem żołądka, w ciągu pierwszej godziny trwania testu, proces pęcznienia był ograniczony, a zatem tabletki charakteryzowały się wyższą wytrzymałością mechaniczną. Z uwagi na szybkie wnikanie wody w szczególności do matryc polimerowych znacznie postępowało zmiękczenie tekstury, po 5 godzinach, tabletki nie wytrzymały mechanicznych naprężeń w czasie symulowanego pasażu przez zastawkę jelitową. Spowodowało to przyspieszone rozpuszczenie 25-40% kwetiapiny. Biorąc pod uwagę przedstawione na rys. 1 wyniki testów w symulowanych warunkach na czczo, prawdopodobne jest, że stres, zwłaszcza w późniejszych punktach czasowych, może indukować zmiany geometrii spęczniałych matryc tabletek i wywoływać nagle uwalnianie nieproporcjonalnie dużych ilości substancji czynnej w zbyt krótkim czasie.



Rys. 1: Profile rozpuszczania tabletek SEROQUEL XR o dawce 50 mg (a) i 400 mg (b) w Biorelevant Dissolution Stress Test Device (program testowy 2) i w aparacie łopatkowym przy 100 obr / min, 37 ° C, objętość 1000 ml, bufor fosforanowy USP pH 6,8; oraz tabletek SEROQUEL XR o sile 50 mg (c i 400 mg (d) w Biorelevant Dissolution Stress Test Device (programy testowe 1 i 2) i w aparacie łopatkowym przy 100 obr / min, 37 ° C, objętość 1000 ml, stosując HCl pH 1,0 oraz bufor fosforanowy USP pH 6,8 jako media do uwalniania. Podane są średnie z  $n = 6$  tabletek a odchylenie standardowe jest wskazywane przez słupki błędów.

W badaniach wykazaliśmy, że tabletki SEROQUEL XR o dawce 50 i 400 mg są wrażliwe na obciążenia mechaniczne o fizjologicznej intensywności. W przypadku dawki 50 mg dodatkowo stwierdzono podatność profili uwalniania na zmienne warunki pH. Badane tabletki o dawkach 50 i 400 mg wykazały różną charakterystyką uwalniania w standardowych, jak również biopredykcyjnych warunków testowych, co wskazuje na nieproporcjonalność formułacji i braku



możliwości substytucji dawek. Uzyskane przez nas rezultaty pozwalają na przynajmniej częściowe wyjaśnienie wyników badań biologicznych przeprowadzonych dla tabletek o modyfikowanym uwalnianiu z kwetiapina o dawce 300 mg [48].

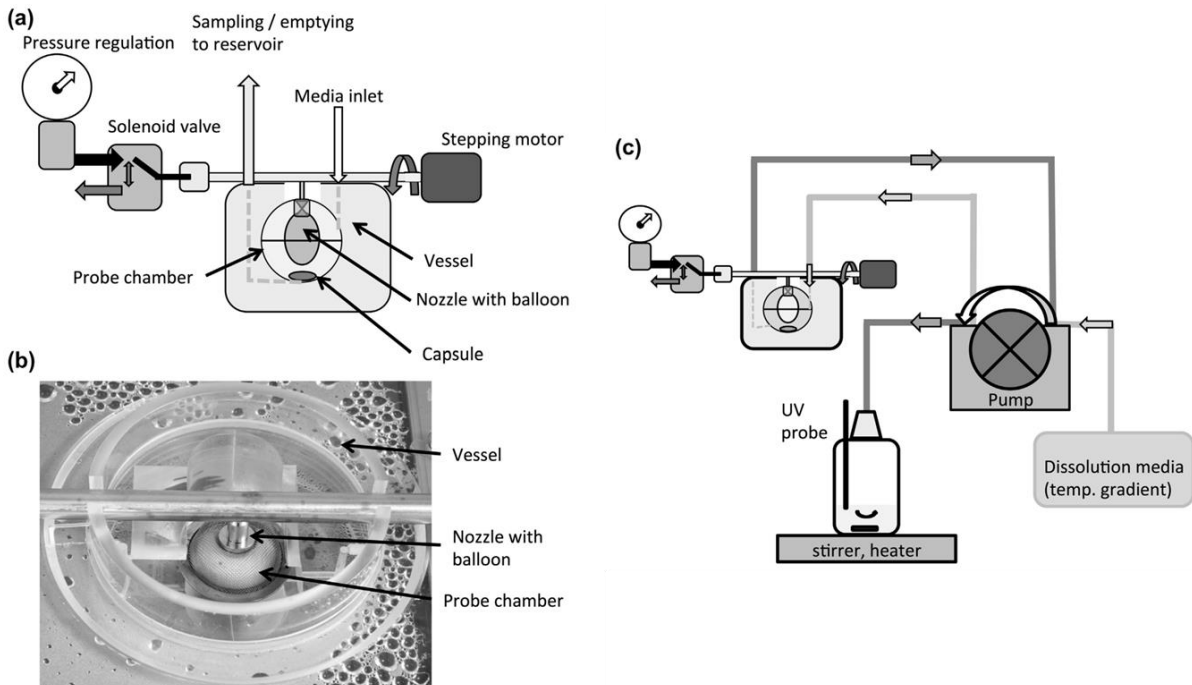
### 3. Modyfikacja konstrukcji Biorelevant Dissolution Stress Test Device w celu badania preparatów o natychmiastowym uwalnianiu

Dalsze prowadzone przeze mnie prace miały na celu ulepszenie konstrukcji urządzenia Biorelevant Dissolution Stress Test Device i umożliwienia badania preparatów o natychmiastowym uwalnianiu. Prowadzone badania miały na celu nie tylko uzyskanie realistycznej symulacji warunków fizyko-chemicznych panujących w żołądku i dwunastnicy po przyjęciu postaci leku w warunkach na czczo, ale również symulację kinetyki opróżniania żołądka, symulację składu i pH cieczy obecnej w żołądku oraz umożliwienie prowadzenia badań uwalniania w fizjologicznych objętościach 20 - 10 ml. Dodatkowo po raz pierwszy w historii badan uwalniania wykonana została symulacje fizjologicznych profili zmian temperatury w warunkach na czczo, wygenerowanych na podstawie danych literaturowych i potwierdzonych w badaniach własnych.

Uzyskane wyniki stały się przedmiotem artykułu **“G. Garbacz, D. Cadé, H. Benameur, W. Weitschies. (2014) Bio-relevant dissolution testing of hard capsules prepared from different shell materials using the dynamic open flow through test.”**

Dotychczas uwalnianie leku z postaci o natychmiastowym uwalnianiu zazwyczaj ocenia się stosując standardowe testy rozpuszczania lub rozpadu. Choć przyjęcie spójnych, znormalizowanych warunków prowadzenia badań umożliwia porównanie wyników uzyskanych w różnych laboratoriach oraz poszczególnych serii preparatów należy zwrócić uwagę, że żadna ze stosowanych metod badań nie została opracowana pod kątem istotnych fizjologicznie czynników fizycznych takich, jak dynamika transportu, oddziaływania mechaniczne oraz fizjologiczne zmiany temperatury mediów.

Rozpad tabletek i kapsulek o natychmiastowym uwalnianiu rozpoczyna się zwykle w żołądku w ciągu kilku sekund do kilku minut po podaniu. Napotkane warunki fizjologiczne mogące wpływać na te procesy to: przepływ mediów (hydrodynamika), temperatura oraz częstotliwość występowania i intensywność oddziaływania mechanicznego i transportu. Czynniki te wraz ze składem, temperaturą i objętością mediów mają charakter wysoce dynamiczny w szczególności w ciągu pierwszych 15 minut od momentu dawkowania w standardowych warunkach na czczo. Celem symulacji złożoności i dynamiki warunków na czczo zaprojektowałem autorski układ testowy, który umożliwi realistyczną symulację parametrów hydrodynamicznych, objętości mediów, temperatury mediów, ruchliwości przewodu pokarmowego i symulacji dynamiki transportu w formie algorytmów testowych opartych na fizjologii przewodu pokarmowego. Rezultatem badań jest skonstruowanie "dynamicznego aparatu przepływowego" (rys. 2), zaprojektowany jako rozszerzenie funkcjonalności Biorelevant Dissolution Stress Test Device skonstruowanego i opisanego przez nas w latach 2008 - 2010 [22,43,45,49,50].



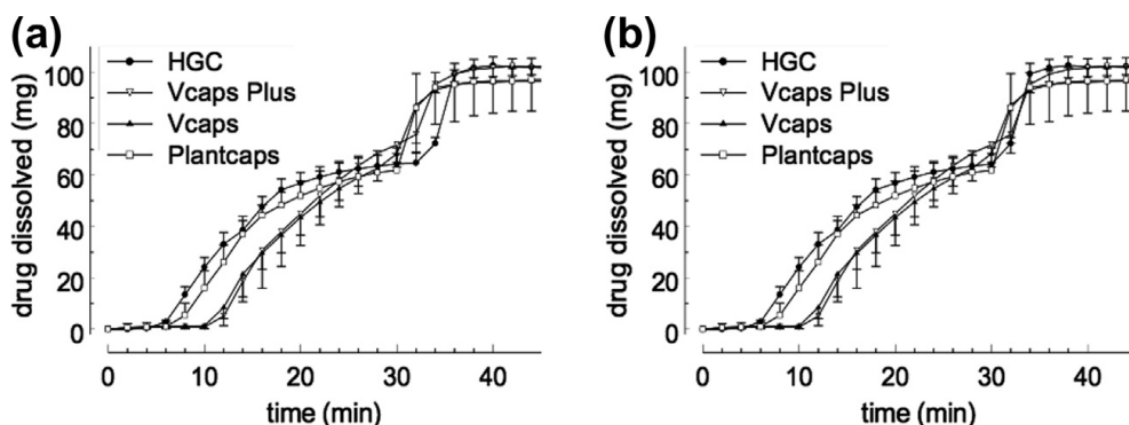
Rys. 2: Konstrukcja dynamicznego otwartego aparatu przepływowego (A) Schemat urządzenia testowego. (B) Zdjęcie otwartego naczynia z widokiem na koszyczek przytwierdzony do osi centralnej za pomocą dyszy. (C) Schemat konfiguracji testu z zaznaczonym kierunkiem przepływu mediów.

Dynamiczny aparat przepływowy przedstawiono na Ryc. 2. Elementem centralnym aparatu jest naczynie przepływowe (objętość do 100 ml) zbudowane z dwóch części. Wewnętrzne powierzchnie obu części tworzą sferyczny kanał dla stalowego koszyczka, w którym umiejscowiona jest badana postać leku (ryc. 1B). Na przeciwległych biegunach sferycznego kanału umiejscowione są otwory kanałów wejściowych i wyjściowych umożliwiające krążenie mediów i perfuzję. Do kanałów doprowadzane jest medium o zdefiniowanym składzie, kwasowości i temperaturze w trybie przepływowym. Medium jest zmuszane do cyrkulacji / ruchu za pomocą zewnętrznej pompy. Objętości zastosowanych mediów, a także reżimy przepływu są regulowane przez pracę pompy. Każdy stalowy koszyczek podzielony jest na dwie części. Dolna część jest przytwierdzona do środkowej osi za pomocą tulei i dyszy. W trybie roboczym centralna oś umieszczona jest na płycie pokładowej urządzenia około 3 mm powyżej górnej krawędzi rzędu naczyń w ich płaszczyźnie symetrii. W konsekwencji każdy z koszyczków umiejscowiony jest w oddzielnym naczyniu. Na jednym końcu wrzeciono osi centralnej jest połączone z urządzeniem do regulacji ciśnienia, a na drugim końcu zamocowany jest silnik krokowy, który umożliwia programowalny ruch i pozycjonowanie koszyczka. W wewnętrznej części koszyczka profilowana dysza jest połączona z jednostką regulacji ciśnienia za pomocą sterowanego zaworu.

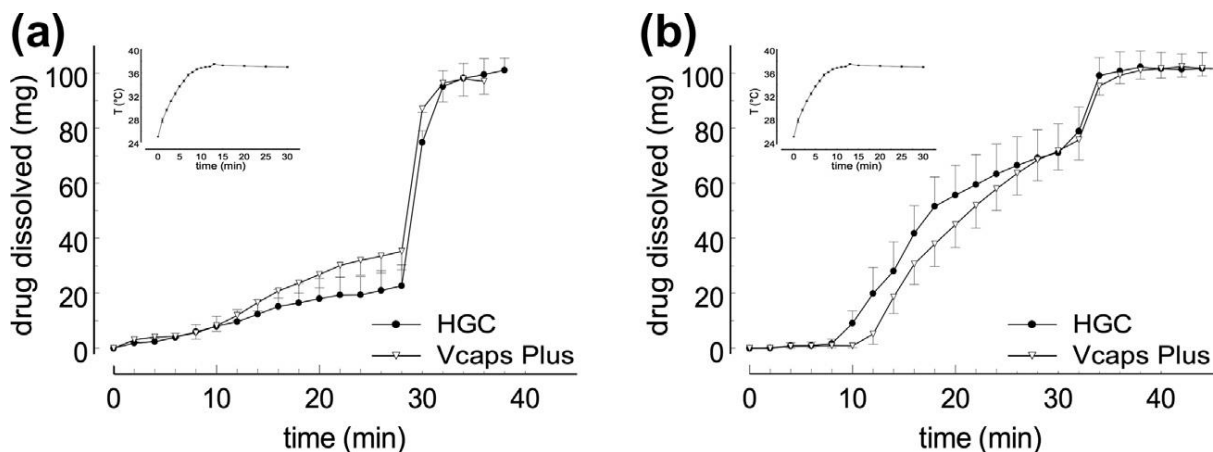
Fale ciśnienia są generowane przez napełnienie umiejscowionego w koszyku balonu, który jest szczelnie przymocowany do dyszy. Konstrukcja i funkcjonalność aparatu pozwala na oddzielne badanie wpływu fizjologicznie istotnych czynników determinujących działanie produktu i stworzenie innowacyjnych algorytmów testowych pozwalających na ocenę produktu w wiernie symulowanych warunkach fizjologicznych. Nowe urządzenie umożliwia prowadzenie testów uwalniania objętościami mniejszymi niż 50 ml, co jest realistyczną objętością płynu żołądkowego w ludzkim żołądku w warunkach na czczo [27,28,51]. Ponadto

aparat umożliwia symulację przyjęcia 250 ml wody podawanej wraz z lekiem w badaniach klinicznych, kinetyki jej opróżnienia i podgrzania do temperatury ciała. Dodatkowo osiąga się symulację wewnątrz-żołądkowych warunków hydrodynamicznych i kinetyki opróżnienia żołądka w warunkach na czczo [18,20].

Badania z użyciem urządzenia prowadzono dla kapsułek twardych wytworzonych z różnych polimerów wypełnionych formacją zawierającą kofeinę jako modelową substancję leczniczą. W badaniach opisanych w tym artykule symulacja zachowania się twardych kapsułek była ograniczona do warunków spożycia na czczo. Pozwoliło to na powiązanie danych z badaniami scyntygraficznymi, które służyły za punkt odniesienia. W badaniach wykazano że stymulacja krótkich faz motoryki wewnątrz żołądka przez zastosowanie łagodnego ciśnienia 100 mbar (rys. 3A) lub nawet wyjątkowo łagodnego nacisku 50 mbar (rys. 3B) po 10 minutach pozwala na zapoczątkowanie uwalniania leku z kapsułek wykonanych z hypromelozy Vcaps Plus, Vcaps, jak również z pullulanu - Plantcaps. Dane literaturowe wskazują że oddziaływania mechaniczne są bardzo częste podczas pasaży żołądkowo-jelitowego, co nie znajduje odzwierciedlenia w konwencjonalnych testach uwalniania. Porównanie profili uwalniania uzyskanych przy zastosowaniu mediów o temperaturze 37 °C pokazuje również, że przy symulowanym oddziaływaniu mechanicznym uwalnianie kofeiny z kapsułek Plantcaps jest podobne do uwalniania z twardych kapsułek żelatynowych. Kapsułki na bazie hypromelozy wykazują nieznacznie wolniejszy przebieg uwalniania modelowego leku kofeiny, który najprawdopodobniej wynika z niższej rozpuszczalności polimeru otoczki. Wyniki badań uzyskane dla kapsułek dojelitowych DRcaps pokazują, że wybrane ciśnienie do 150 mbar dla symulacji motoryki żołądka nie jest nadmiernie dyskryminujące, a symulowane warunki żołądkowe nie miały wpływu na uwalnianie substancji czynnej.



Rys. 3: Profile uwalniania kofeiny z twardych kapsułek żelatynowych (HGC) lub z kapsułek wykonanych z hypromelozy (Vcaps Plus, Vcaps) oraz Pullulanu (Plantcaps) przy użyciu SGF bez enzymu o pH 1,2 w temperaturze 37 °C jako medium. (a) Program 4: Zmienny przepływ bez mieszania, delikatne mieszanie po 10 minutach przy zastosowaniu ciśnienia 50 mbar, (b) Program 4: Zmienny przepływ bez mieszania, delikatne mieszanie po 10 minutach przy zastosowaniu ciśnienia 100 mbar. Wyniki to średnia z sześciu pomiarów, SD jest podane jako słupki błędów.



Rys. 4: Profile uwalniania kofeiny z twardych kapsułek żelatynowych (HGC) lub z kapsułek wykonanych z hypromelozy (Vcaps Plus) przy użyciu SGF bez enzymu o pH 1,2 w symulowanym żołądkowym gradiencie temperatury (A) Program 1: Stały przepływ. (B) Program 4: Zmienny przepływ bez mieszania, delikatne mieszanie po 10 minutach przy zastosowaniu ciśnienia 100 mbar. Wyniki to średnia z sześciu pomiarów, SD jest podane jako słupki błędów

Wpływu fizjologicznego gradientu temperatury na uwalnianie kapsułek został zbadany dla żelatynowych twardych i kapsułek Vcaps Plus. Wykazało, że temperatura środowiska rozpuszczania jest kluczowym parametrem do uwalniania leku z kapsułek żelatynowych twardych, ale nie z kapsułek Vcaps Plus (rys. 4).

Wyniki badań sugerują, że uwalnianie leku z badanych kapsułek opartych na hypromelozie jest wyzwalane przez nawet bardzo łagodny stres mechaniczny i że uwalnianie leku z konwencjonalnych kapsułek żelatynowych twardych jest opóźnione przez symulowany gradient temperatury, który jest typowy dla standardowego dawkowania w warunkach na czczo. Podobnie jak w przypadku oddziaływań mechanicznych, możliwy wpływ temperatury na uwalnianie leku również nie może zostać jednoznacznie określony z użyciem konwencjonalnych testów uwalniania lub rozpadu, które zgodnie z wytycznymi, wykonywane są przy utrzymywaniu stałej temperatury na poziomie  $37 \pm 0,5$  °C. Uzyskane przez nas wyniki jednoznacznie pokazują, że poprzez użycie fizjologicznych algorytmów testowych oraz uproszczonych modeli testowych możliwe jest dokładne i powtarzalne naśladowanie warunków in vivo. Jest to pierwszy krok w kierunku definicji konfiguracji testu rozpuszczania i warunków testowych, które są predykcyjne dla badania wytrzymałości na działanie czynników fizjologicznych i charakterystyki uwalniania doustnych preparatów o natychmiastowym uwalnianiu.

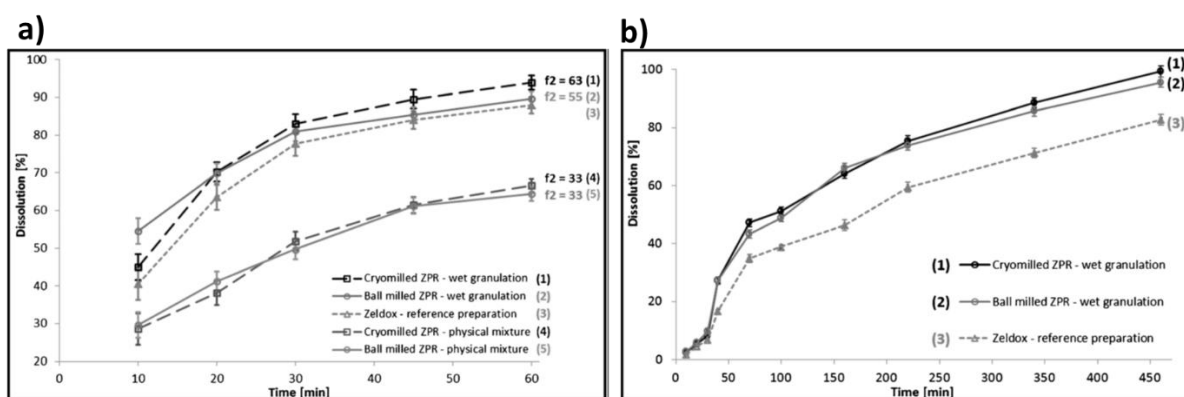
Zastosowanie bio-predykcyjnych metod badania uwalniania stałych doustnych postaci leku takich, jak opracowany przez nas dynamiczny aparat przepływowy, może również umożliwić interpretację często sprzecznych wyników badań porównawczych konkurencyjnych lub zamiennych preparatów wykonywanych dotychczas przy użyciu konwencjonalnych testów uwalniania.

W dalszych etapach opracowany przez nas aparat i programy testowe zostały użyte w kolejnych badaniach do racjonalnego rozwoju preparatów o natychmiastowym uwalnianiu z ziprazidonem. Uzyskane wyniki zostały opisane w artykule "D. Zakowiecki, K. Cał, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbac. (2015) The

## Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. AAPS PharmSciTech. 16, 922-933.”

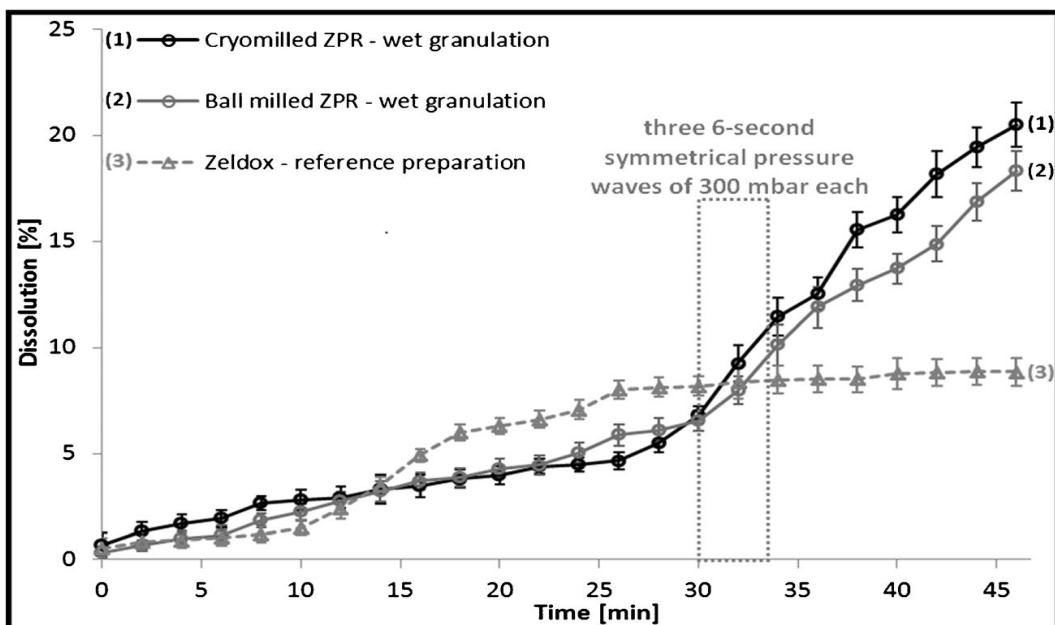
Badania miały na celu zwiększenie rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania wolnej zasady ziprazidonu - leku zaliczanego do klasy II Biofarmaceutics Classification System (BCS). W artykule zaprezentowaliśmy racjonalne ukierunkowane na fizjologię podejście do amorfizacji substancji czynnej oraz rozwoju i sposobu badania formulacji. Oprócz dokładnej oceny właściwości i formy stałej substancji czynnej zostały opisane techniki przygotowania jej amorfizacji i zabiegi formulacyjne prowadzące do wytworzenia kapsułek o natychmiastowym uwalnianiu zawierających wolną zasadę ziprazidonu uzyskaną na drodze kriomielenia oraz mielenia w młynie kulowym w temperaturze pokojowej. W badanych formulacjach testowych potwierdzono otrzymanie amorficznej wolnej zasady ziprazidonu. Właściwości biofarmaceutyczne wytworzonych kapsułek zostały porównane z produktem oryginalnym - preparatem Zeldox (kapsułki żelatynowe twarde zawierające chlorowodorek ziprazidonu). Wszystkie preparaty badano za pomocą testów standardowych w aparatach łopatkowym i przepływowym (aparaty USP II i IV), jak również z użyciem Biorelevant Dissolution Stress Test Device (BDST typ 1) i dynamicznym aparatem przepływowym (BDST typ 2). Nowe fizjologiczne metody testowania symulują dodatkowe elementy takie, jak hydrodynamikę i oddziaływania mechaniczne, które mogą wpłynąć na profile uwalniania stałych doustnych postaci leku, szczególnie podczas symulowanego opróżnienia żołądka.

W badaniach wykonanych z zastosowaniem metod standardowych wykazano, że preparaty zawierające granulaty amorficznej zasady ziprazidonu charakteryzują się szybszą kinetyką uwalniania niż produkt oryginalny i mieszaniny fizyczne otrzymane poprzez zmieszanie amorficznej substancji czynnej i składników formulacji (rys. 5).



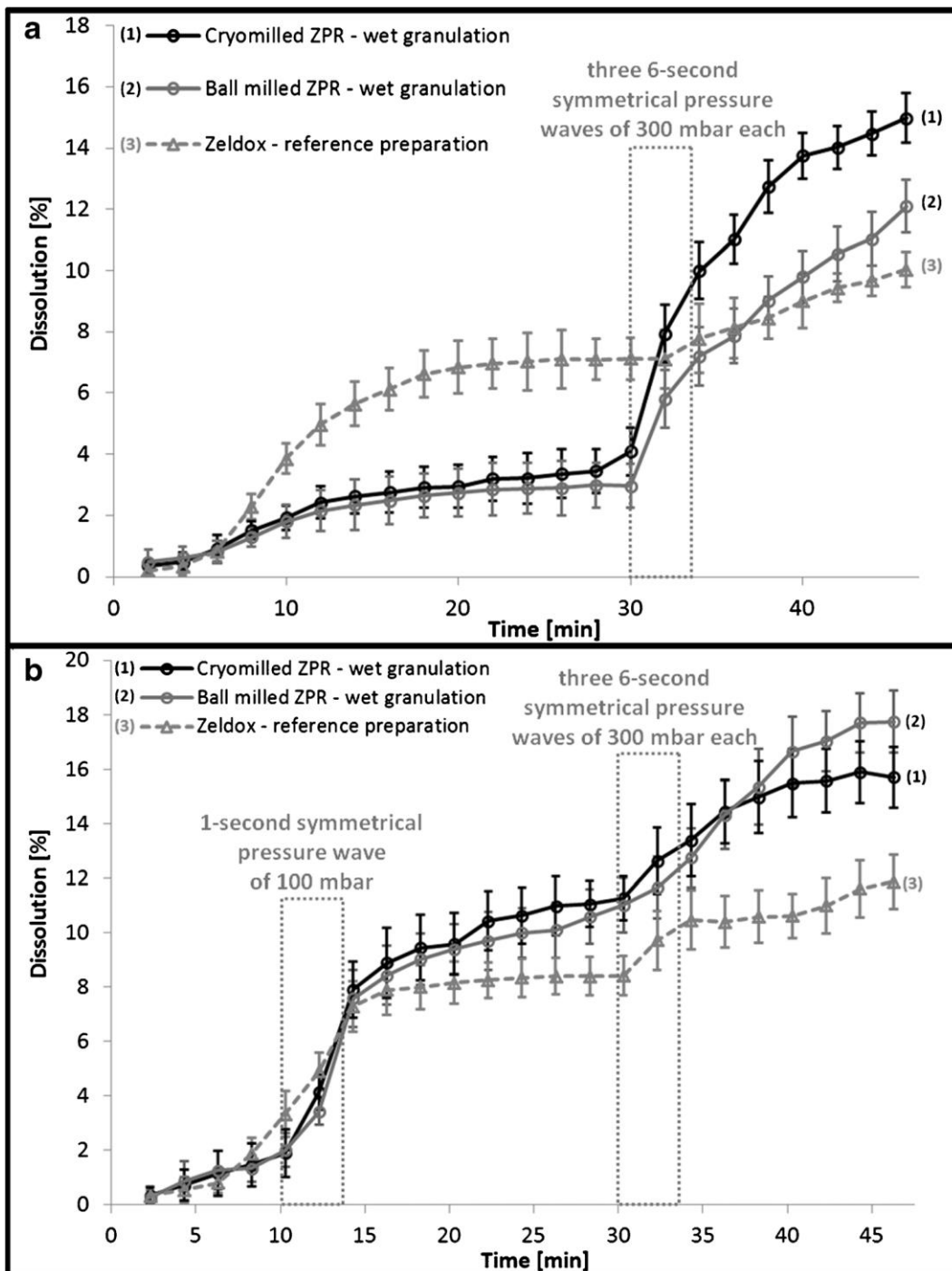
Rys. 5: Porównanie profili rozpuszczania różnych preparatów wolnej zasady ziprazidonu testowano w: a) aparacie łopatkowym przy 75 rpm, b) aparacie przepływowym, (0,1 M HCl z 0,05 M NaCl i 1,5% SLS); wyniki to średnia z sześciu pomiarów, SD jest podane jako słupki błędów, wartości współczynnika  $f_2$  są oznaczone etykietą.

Uwalnianie leku z opracowanych formulacji i produktu referencyjnego w symulowanych warunkach żołądka zostało dokładnie sprawdzone za pomocą fizjologicznych testów uwalniania. Wyniki analiz wykonanych aparatem DSTD typu I przedstawiono na ryc. 6.



Rys. 6: Porównanie profili uwalniania amorficznego zyprazydonu z preparatów testowanych w aparacie DSTD typu I; wyniki są średnimi z sześciu pomiarów +/- SD.

Ponadto na ryc. 7 zaprezentowano wyniki testu uzyskane z użyciem dynamicznego aparatu przepływowego (DSDT typu II). Wskazują one, że w początkowych fazach procesu rozpuszczania, w warunkach naśladujących żołądek na czczo, ilość leku rozpuszczonego w przypadku preparatu referencyjnego jest nieco wyższa niż ilość uwalniana z opracowanych formułacji. Stres mechaniczny podczas symulowanego opróżniania żołądka zwiększał szybkość uwalniania preparatów z amorficznym zyprazydonem. Zestawianie wyników uzyskanych zarówno dla referencyjnego produktu leczniczego, jak i amorficznego preparatu zyprazydonu uzyskanych z użyciem bio-predykcyjnych urządzeń testowych, jak również wyników uzyskanych z zastosowaniem aparatu przepływowego (USP aparat 4) sugeruje, że opracowane formułacje charakteryzują się wyższą szybkością rozpuszczania niż produkt oryginalny.



Rys. 7: Porównanie profili uwalniania preparatów amorficznego zyprazydonu testowanych w dynamicznym aparacie przeplywowym (DSTD typu II) w programach testowych A i B; wyniki są średnimi z sześciu pomiarów +/- SD.

Stwierdzono, że uwalnianie leku to jest wolnej zasady zyprazydonu z opracowanych formułacji jest porównywalna lub nawet wyższe niż w przypadku preparatu referencyjnego zawierającego chlorowoderek zyprazydonu, którego rozpuszczalność w wodzie jest około 400 razy wyższa niż wolnej zasady substancji leczniczej. Powyższa praca demonstruje możliwość opracowania preparatu zyprazydonu z użyciem wolnej zasady o porównywalnej charakterystyce uwalniania, jak w przypadku leku oryginalnego zawierającego substancję czynną w postaci krystalicznego chlorowodoru. Słabą rozpuszczalność w wodzie wolnej zasady zyprazydonu można zwiększyć poprzez amorfizację, a następnie połączenie jej z

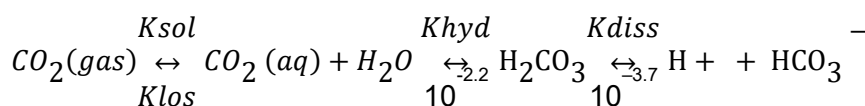
odpowiednią substancją pomocniczą, taką jak np. kwas winowy. Należy jednak wziąć pod uwagę, że amorficzny materiał otrzymany przez mielenie może tworzyć aglomeraty, które mogą wpływać na szybkość rozpuszczania i powodować jej obniżenie. Jednakże zjawisku temu można efektywnie przeciwdziałać poprzez dobór odpowiednich substancji pomocniczych oraz parametrów procesów i technologii wytwarzania.

Celem dalszych prac było zapewnienie bardziej realistycznej symulacji warunków jelitowych ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju i stężenia układu buforującego a także odzwierciedlenia wartości i dynamiki zmian parametru pH.

#### 4. Symulacja warunków jelitowych z użyciem wodorowęglanów

Wartość pH płynów w jelicie waha się w granicach od 5 do 8,5 i zależy od segmentu przewodu pokarmowego oraz warunków prandialnych [52,53]. Zawartość jelita cienkiego jest buforowana głównie przez jony wodorowęglanowe, które są wydzielane przez trzustkę i komórki nabłonka jelitowego. Inne jony i składniki takie jak sole żółciowe, i produkty trawienia pożywienia również przyczyniają się do końcowej pojemności buforu i pH [15,54]. Jednakże, pomimo, że odgrywają one niewielką rolę, bufor wodorowęglanowy jest uważany za najważniejszy biologiczny układ buforowy do symulacji warunków jelitowych [37,55]. Bufor węglanowy również odzwierciedla skład jonowy i pojemność buforową płynów jelitowych [15,55]. Dlatego ten system buforowy jest niezbędny do realistycznej symulacji warunków jelitowych, w szczególności, gdy ma na celu przewidywanie uwalniania leku ze stałych doustnych postaci zawierających leki lub substancje pomocnicze w ulegające jonizacji. W licznych badaniach wykazano, że na rozpuszczanie takich preparatów może mieć znaczny wpływ skład jonowy i stężenie jonów w środowisku rozpuszczającym [56,57]. Ponadto wykazano, że bufony wodorowęglanowe są bardziej dyskryminacyjne niż farmakopealne bufony fosforanowe i umożliwiają lepsze oszacowanie uwalniania leku z preparatów reagujących na pH, takich jak preparaty dojelitowe. Wykazano również, że media przygotowane przy wykorzystaniu buforów wodorowęglanowych umożliwiają lepsze przewidywanie czasów rozpadu in vivo i uwalniania leku z produktów zawierających substancje czynne i pomocnicze o charakterze słabych kwasów i zasad [58–61]. Pomimo szeregu zalet zastosowanie mediów opartych na wodorowęglanie w rutynowej stałych doustnych postaci leku jest bardzo ograniczone. Wynika to z niestabilności termodynamicznej roztworów kwasu węglowego które w warunkach eksperymentu w sposób niekontrolowany tracą dwutlenek węgla i zmieniają wartość pH.

Wartość pH buforu wodorowęglanowego jest wynikiem złożonej i dynamicznej zależności między stężeniami jonów wodorowęglanowych, kwasu węglowego, stężenia rozpuszczonego i solwatowanego dwutlenku węgla i jego ciśnienia parcjalego powyżej roztworu. Złożona równowaga między współistniejącymi różnymi jonami i formami kwasu węglowego skutkuje w niestabilności termodynamicznej roztworów wodorowęglanów.



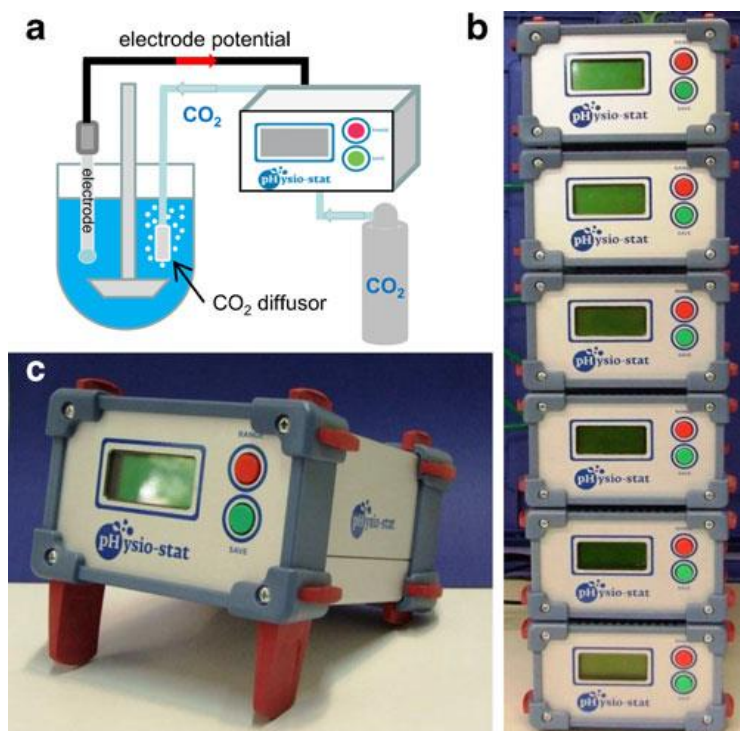
*Schematyczne równanie dysocjacji kwasu węglowego.*



W wyniku wyżej wspomnianych zjawisk pH roztworów wodorowęglanów można utrzymać na ustalonych poziomach pH, albo zapobiegając utracie CO<sub>2</sub>, albo kompensując jego stratę. Utratę CO<sub>2</sub> można zminimalizować za poprzez uszczelnienie aparatury badawczej lub przez pokrywanie wodnych ośrodków rozpuszczających warstwami organicznymi, takimi jak parafina, aby zapobiec odgazowywaniu roztworów wodorowęglanów podczas doświadczenia [37]. Wartość pH można również utrzymywać, zastępując ucieczkę CO<sub>2</sub> przez doprowadzanie do roztworu takiej samej ilości CO<sub>2</sub> (gaz). Po rozpuszczeniu i późniejszej dysocjacji wprowadzony CO<sub>2</sub> ponownie zakwasza bufor. Mieszanina 5% CO<sub>2</sub> w N<sub>2</sub> jest odpowiednia do tego celu i zapewnia parcjalne ciśnienie CO<sub>2</sub>, które umożliwia utrzymanie wartości pH na poziomie 7,4 [37]. Tę mieszaninę dodaje się do środowiska rozpuszczania aż do uzyskania pożądanej wartości pH. Jednak do tej pory natężenie przepływu gazu ciągłego lub pulsacyjnego zwykle należy regulować ręcznie [37,55,61]. Ogólnie rzecz biorąc, obecne metody stosowane do stabilizacji pH mediów są ściśle związane z określonymi warunkami testu i często nie dają się odtwarzać. Co więcej, ich wykorzystanie jest czasochłonne i trudno je zastosować do testów kontroli jakości w warunkach GLP.

W pracy **“G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziol, W. Weitschies, S. Klein. (2013) An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers. AAPS Pharm. Sci. Tech. 14 517-522.”** jako pierwsi na świecie podjęliśmy prace, których celem było opracowanie urządzenia umożliwiającego zautomatyzowane monitorowanie pH i regulację buforów wodorowęglanowych podczas testów uwalniania. Opracowany przez nas system o nazwie "pHysio-stat" jest zautomatyzowanym urządzeniem, które umożliwia regulację pH medium podczas eksperymentu. System składa się z elektrody pH, dyfuzora gazowego, cyfrowego mikrokontrolera i systemu zaworów proporcjonalnych. System jest sterowany przez oprogramowanie, które kontroluje regulację pH i umożliwia ustawienie wartości wyzwalających, jak również histerezy regulacji. W trakcie eksperymentu potencjał elektrody jest mierzony i digitalizowany przez kontroler. Sygnał cyfrowy jest następnie przetwarzany w celu natychmiastowego zastosowania do regulacji zaworu proporcjonalnego, który reguluje ilość CO<sub>2</sub> wprowadzanego do medium rozpuszczającego przez dyfuzor. Urządzenie jest samodzielnym systemem, który może być wykorzystywany w różnych aparatach do testowania uwalniania i został przedstawiony na rys. 8.

W badaniach wykazano, że urządzenie zapewnia precyzyjną i powtarzalną regulację pH buforów wodorowęglanowych na stałym poziomie z dokładnością w zakresie tolerancji farmakopealnej  $\pm 0,05$  jednostek pH. Proces regulacji pH charakteryzuje się dużą dynamiką, wysoką odpornością na zakłócenia i stabilnością. Te unikalne cechy czynią pHysio-stat szczególnie przydatnym do rutynowych zastosowań w testach uwalniania prowadzonych z użyciem w którym stosuje się buforów wodorowęglanowych.

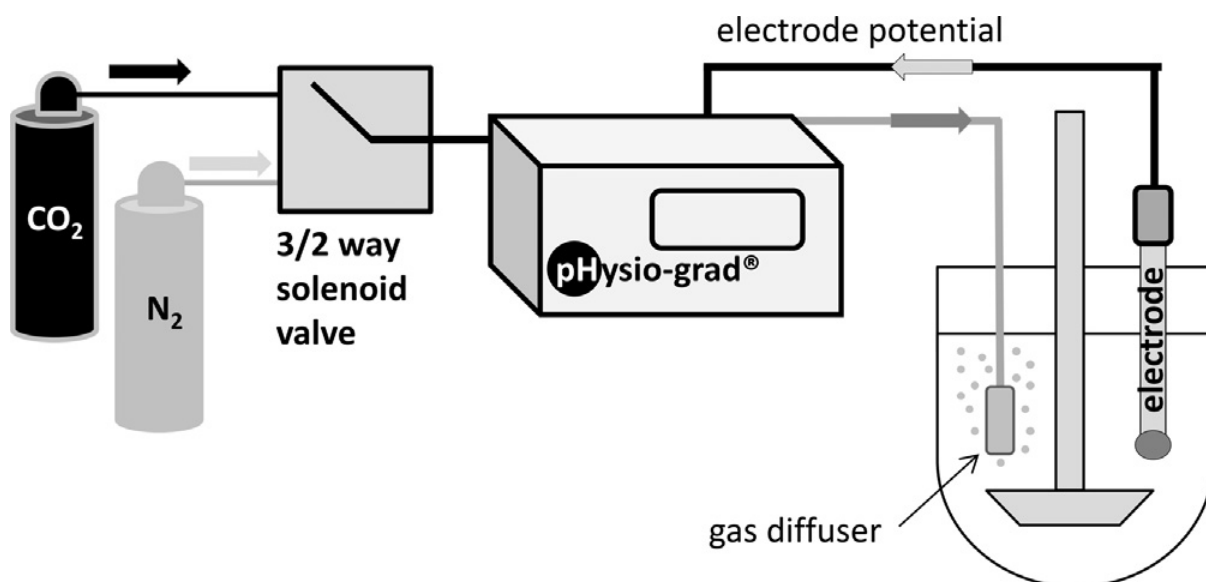


Rys. 8: Schemat i fotografia urządzenia pHysio-stat.

W pracy “G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziol, W. Weitschies, S. Klein. (2014) A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers for dissolution testing of ionisable compounds. *Eur. J. Pharm. Sci.* **51**, 224-231.” jako pierwsi na świecie postanowiliśmy wykorzystać niestabilność pH buforów wodorowęglanowych celem symulacji fizjologicznych profili jego zmian podczas pasażu jelitowego. Na pierwszy rzut oka termodynamiczną niestabilność buforów wodorowęglanowych można uznać za ogromną wadę. Jednak oferuje ona wyjątkową możliwość symulowania dynamicznych zmian pH charakterystycznych dla pasażu jelitowego. W tym celu oba procesy, zarówno zakwaszenie, jak i alkalizacja układu buforowego wymagają ciągłej i dynamicznej regulacji. Powszechnie wiadomo, że zakwaszenie powszechnie stosowanych buforów wodorowęglanowych jest dość szybkim procesem, podczas gdy utrata  $\text{CO}_2$  zachodzi stosunkowo powoli i samoczynnie. Jednakże, w warunkach testu uwalniania, proces odgazowywania można przyspieszyć i kontrolować przez przedmuchiwanie roztworu gazem obojętnym, takim jak sprężone powietrze lub gaz inertny. Poprzez wprowadzenie gazu obojętnego do medium powiększa się powierzchnia wymiany gazowej i zwiększa szybkość usuwania dwutlenku węgla z roztworu, co powoduje gwałtowny wzrost pH. Podczas regulacji pH środowiska buforu wodorowęglanowego za pomocą dwutlenku węgla, gazów obojętnych lub ich mieszanin, powstałe zmiany pH towarzyszą wymianie  $\text{CO}_2$  (gaz) między roztworem a atmosfera nad jego powierzchnią. Ładunek kationów mocnych zasad, takich jak  $\text{K}^+$  lub  $\text{Na}^+$ , które są powszechnie stosowane jako sole wodorowęglanowe, jest rekompensowany przez jony  $\text{HCO}_3^-$  podczas zakwaszania przez wprowadzenie dwutlenku węgla lub  $\text{OH}^-$  powstałe w wyniku hydrolizy wody podczas alkalizacji. Stąd też w przypadku roztworów zawierających tylko jednowartościowe jony w zmiennych warunkach pH sumaryczne stężenie jonów, a zatem przewodność i siła jonowa powinny pozostać prawie stałe. Zatem, dzięki dobrze dobranemu i kontrolowanemu układowi buforów wodorowęglanowych, możliwa jest odpowiednia symulacja jelitowych profili pH i dynamiki jego zmian przy zachowaniu fizjologicznego składu i objętości użytych roztworów.

Aby zastosować buforę wodorowęglanowe w fizjologicznym zakresie zmian parametru pH i w sposób realistyczny zasymulować dynamikę jego zmian przy jednoczesnym braku wpływu na siłę jonową roztworu, opracowaliśmy urządzenie (pHysio-grad), które zapewnia zarówno zakwaszenie środowiska rozpuszczania poprzez kontrolowany dopływ dwutlenku węgla i alkalizację poprzez odgazowanie za pomocą przepływu gazu neutralnego.

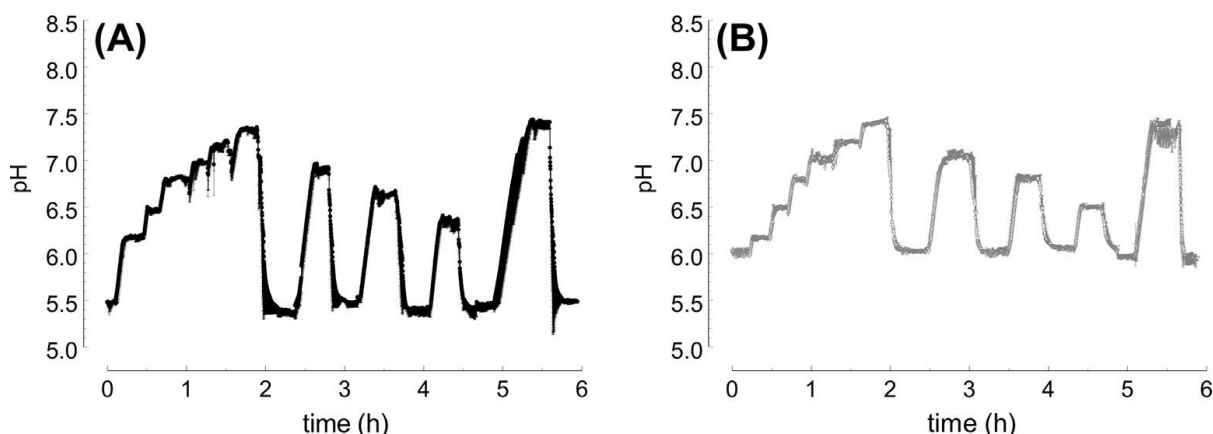
Konstrukcja systemu stanowi dalszy rozwój urządzenia pHysio-stat. System składa się z elektrody pH, dyfuzora gazu, cyfrowego mikrokontrolera i układu dwóch proporcjonalnych zaworów, które są stosowane odpowiednio do dozowania  $N_2$  lub  $CO_2$ . Działanie systemu i regulacja pH są sterowane komputerowo, co umożliwia ustawienie wartości wyzwalających, a także histerezę regulacji dla procesu regulacji pH. W trybie pracy systemu, elektroda pH i dyfuzor gazu pozostają trwale zanurzone w medium rozpuszczającym. Podczas całego eksperymentu potencjał elektrody jest mierzony i digitalizowany przez kontroler. Sygnał cyfrowy jest następnie przetwarzany tak, aby można go było natychmiast zastosować do regulacji zaworu proporcjonalnego, który reguluje ilość  $CO_2$  lub  $N_2$  wprowadzonego do medium rozpuszczającego przez dyfuzor. Urządzenie jest samodzielnym systemem, który może być wykorzystywany w różnych urządzeniach do testowania uwalniania. Schematyczne przedstawienie układu pH-grad przedstawiono na rys. 9.



Rys. 9: Schemat urządzenia pHysio-grad.

Uzyskane wyniki regulacji pH z wykorzystaniem urządzenia pHysio-grad oraz buforów wodorowęglanowych dowodzą, że możliwa jest symulacja gradientów pH o realistycznej dynamice i rozpiętości w zakresie 5.0 - 8.3 (rys. 10). Ponadto w eksperymentach wykazano że wytworzony system jest w stanie kompensować nawet szybkie zmiany pH wywołane poprzez dodanie kwasu lub zasady w ilości odpowiadającej do 90% całkowitej pojemności buforowej. Wyniki testów rozpuszczania przeprowadzonych dla formułki modelowej zawierającej związek zdolny do jonizacji (Nexium 20 mg mups) wskazują, że zarówno symulowane profile pH charakterystyczne dla jelit w warunkach na czczo, jak typ jonu buforującego mogą znacząco wpływać na proces rozpuszczania poprzez zmianę czasu opóźnienia przed rozpoczęciem uwalniania leku i szybkości z jaką proces ten zachodzi. Przewidywanie charakterystyki uwalniania i farmakokinetyki dla tego preparatu jest zatem

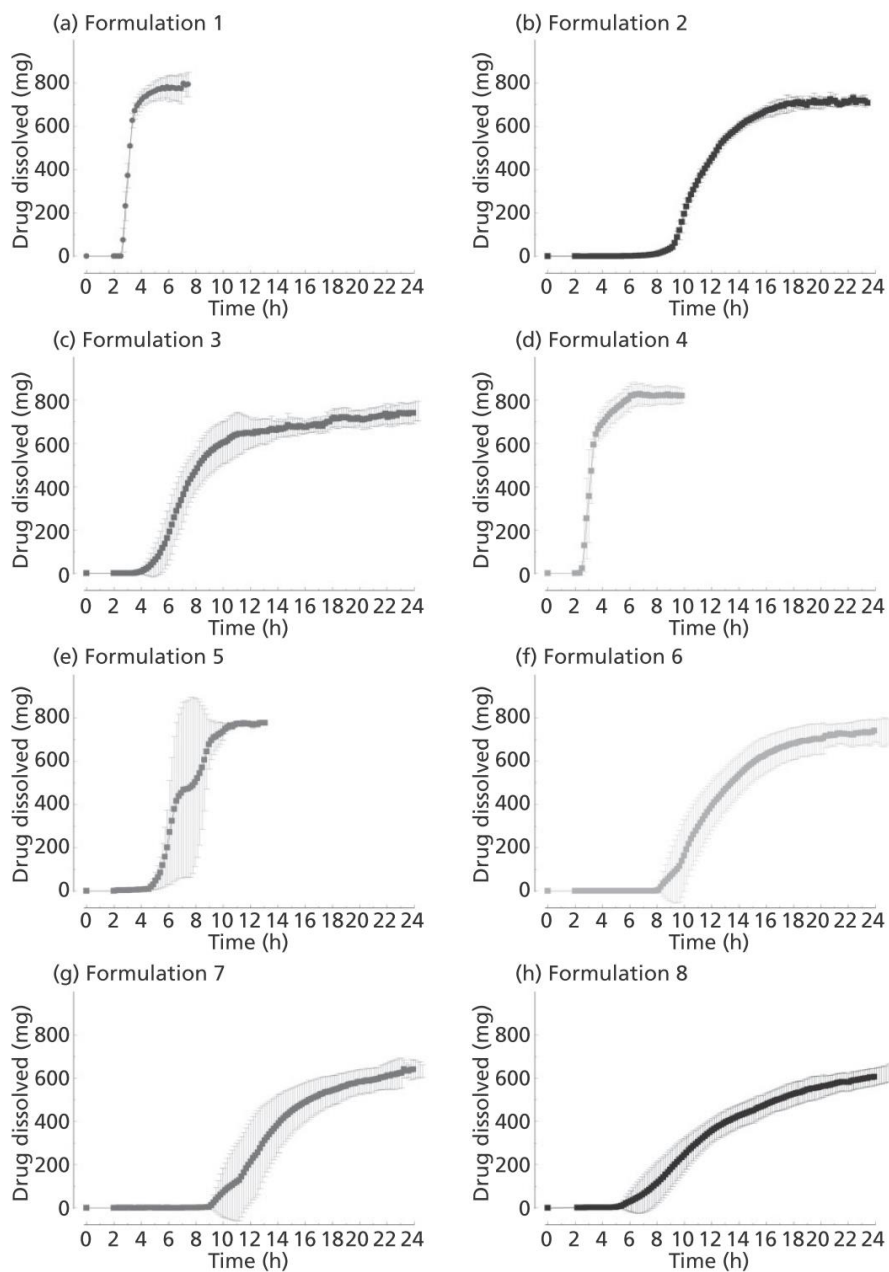
najprawdopodobniej ściśle związane z warunkami testu, takimi jak pH oraz rodzaj i stężenie jonu buforującego.



Rys. 10: Modelowe profile i dokładność procesu regulacji pH roztworów zawierających odpowiednio 1 mmol / L (Fig. 10 a) i 4,1 mmol / L NaHCO<sub>3</sub> (Fig. 10 b). Średnie wartości (n = 3), aparat USP II, 100 obrotów na minutę, 1000 ml, 37,5 ° C, ciśnienie robocze: CO<sub>2</sub> - 0,25 bar; N<sub>2</sub> - 2 bar, częstotliwość próbkowania 0,344 Hz, odchylenie standardowe oznaczono słupkami błędów.

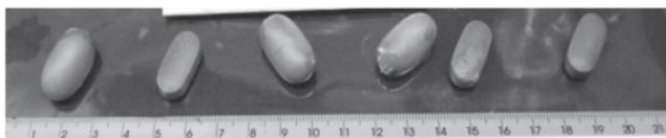
Dalsze prace opisane w “**G. Garbacz, G.-M. Rappen M. Koziolk, W. Weitschies. (2015) Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions. J. Pharm. Pharmacol. 67, 199-208.**” miały na celu wykazanie użyteczności dynamicznych kontrolerów pH (pHysio-stat, pHysio-grad) oraz urządzenia Dissolution Stress Test Device do oceny dostępności i równoważności farmaceutycznej preparatów z mesalazyną przeznaczonych do lokalnej celowanej terapii jelit i identyfikację potencjalnego ryzyka niepożądanych właściwości biofarmaceutycznych preparatów.

W pracy zbadano charakterystykę uwalniania ośmiu różnych produktów o modyfikowanym uwalnianiu zawierających 800 mg mesalazyny. Produkty pozyskane zostały z rynku europejskiego i uważane są za zamienne terapeutycznie. Preparaty porównano w modelowych warunkach na czczo symulowanych przy użyciu aparatu łopatkowego oraz buforów wodorowęglanowych, a także urządzenia w warunkach bio-równoważnego stresu mechanicznego symulowanego z użyciem urządzenia Dissolution Stress Test Device. W badaniach wykazano, że charakterystyki uwalniania badanych produktów są bardzo różne i w sposób istotny zależą od warunków eksperymentalnych. Już w testach prowadzonych z użyciem aparatu łopatkowego wykazano istotne różnice w kinetyce uwalniania oraz jakości otoczek kontrolujących uwalnianie, co zostało przedstawione na rys 11. W przypadku trzech badanych produktów stwierdzono perforację otoczek już podczas symulowanego pasażu żołądkowego co wskazuje na ich słabą jakość i niedostosowanie właściwości formułacji do wymogów klinicznych rys. 12.

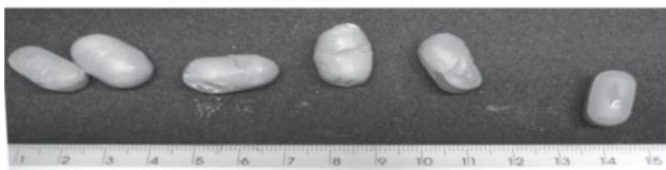


Rys. 11: Profile uwalniania tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu z mesalazyną (800 mg) w aparacie łopatkowym przy 50 obrotach na minutę, 37,5 ° C i objętości 1000 ml. Podane są średnie  $n = 3 \pm SD$ . Formulacje są oznaczone etykietą.

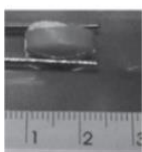
### Formulation 1



### Formulation 4

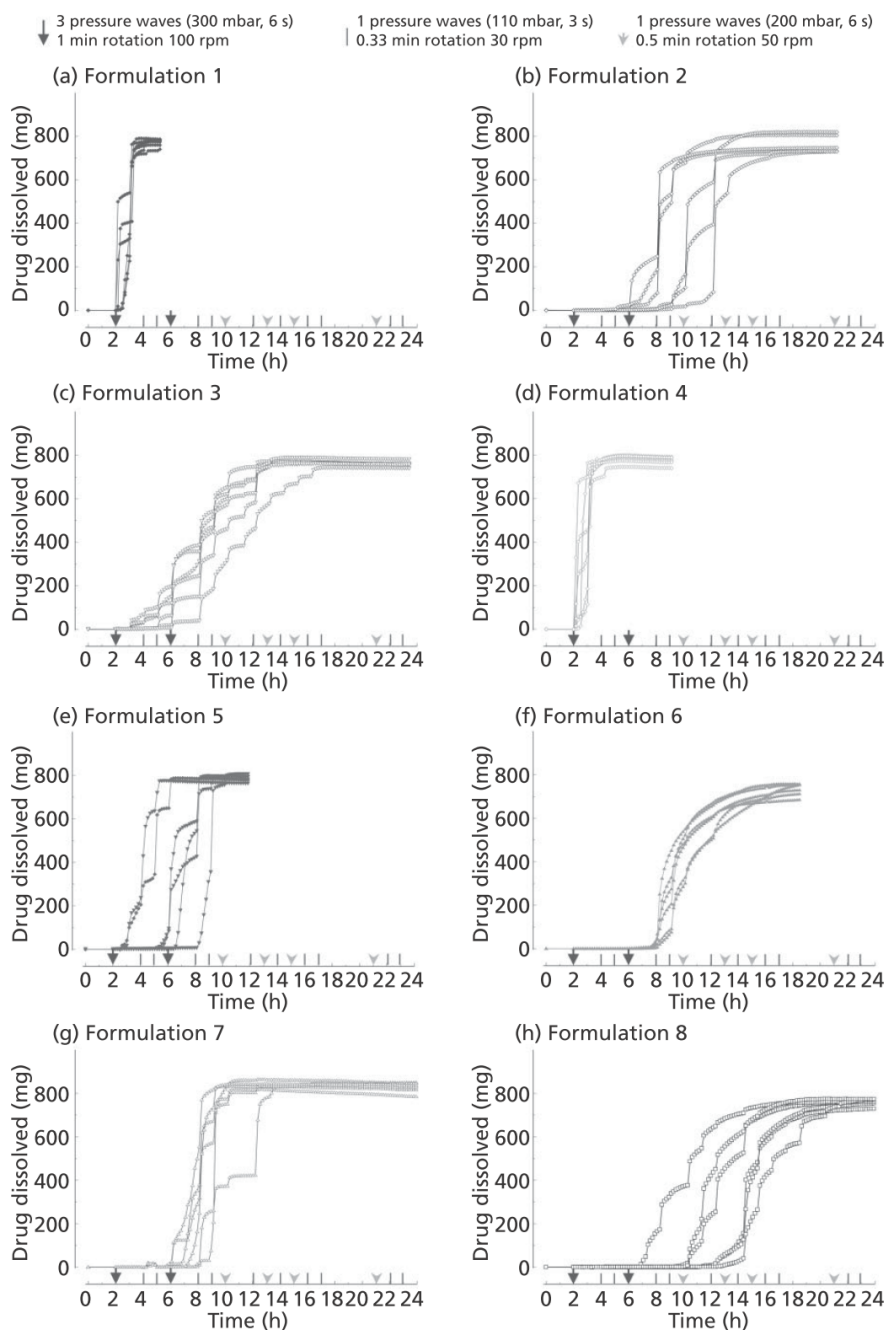


### Formulation 5



Rys. 12: Fotografie otoczek preparatów po 2 h inkubacji w HCl pH 1,0 w 37,5 ° C.

W testach uwalniania prowadzonych z użyciem Dissolution Stress Test Device fazy stresu mechanicznego o fizjologicznej intensywności i znacząco zmieniły charakterystykę uwalniania i wykazały dalsze różnice w charakterystyce biofarmaceutycznej badanych formułacji oraz dużą zmienność uzyskanych profili uwalniania. Wyniki przedstawiono na rys. 13.



Rys. 13: Profile uwalniania tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu z mesalazyną (800 mg) w Dissolution Stress Test Device, 37,5 ° C i objętości 11600 ml. Podane są wartości indywidualne  $n = 6$ . Formulacje są oznaczone etykietą.

Badania jednoznacznie wykazały drastyczne różnice w charakterystyce uwalniania z preparatów uznawanych za równoważne farmaceutycznie i zamienne terapeutycznie. Ponadto wykazano, że podatność postaci leku na oddziaływanie symulowanego obciążenia mechanicznego o fizjologicznej intensywności była istotnym czynnikiem dla wystąpienia niekorzystnej charakterystyki uwalniania i prowadziła do uwalniania nieproporcjonalnie dużych ilości substancji leczniczej w krótkim czasie.

## 5. Podsumowanie

W prowadzonych badaniach opracowano cztery innowacyjne metody badawcze do oceny dostępności farmaceutycznej stałych doustnych postaci leku. Opracowane modele testowe charakteryzują się stosunkowo prostą konstrukcją a ich zasada działania umożliwia zastosowanie dobrze zdefiniowanych warunków istotnych fizjologicznie takich, jak: zmienność parametru pH, składu i pojemności buforowej mediów do uwalniania oraz oddziaływań mechanicznych. Czynniki te mogą być symulowane w oddzielnych eksperymentach lub w jednym układzie testowym. Zaletą obranego kierunku rozwoju aparatury jest możliwość metodycznego badania wpływu czynników fizjologicznych "czynnik po czynniku" na właściwości biofarmaceutyczne formułacji. Dlatego też poprzez wykonanie serii dobrze zdefiniowanych eksperymentów można łatwiej zidentyfikować krytyczne parametry wpływające na dostępność farmaceutyczną leków z badanych formułacji i zasymulować je w zakresach ich fizjologicznej zmienności. W kontekście prowadzonych prac i doniesień literaturowych jest zatem bardzo prawdopodobne, że w przyszłości bezpieczeństwo biofarmaceutyczne doustnych postaci leku można będzie jednoznacznie określić za pomocą serii testów uwalniania w warunkach wzorowanych na fizjologicznych. Zachowanie formułacji testowane będzie natomiast w skrajnych warunkach fizjologicznych odpowiednich do składu i zasady działania ocenianej postaci leku. Perspektywicznie prowadzone prace zmierzają do zastąpienia klinicznych badań biorównoważności z udziałem ludzi przez bio-predykcyjne testy *in vitro*, które mogą zapewnić lepszą ocenę i wydajność porównawczą testów.



## 6. Bibliografia

- [1] J. Butler, B. Hens, M. Vertzoni, J. Brouwers, P. Berben, J. Dressman, C.J. Andreas, K.J. Schaefer, J. Mann, M. McAllister, M. Jamei, E. Kostewicz, F. Kesisoglou, P. Langguth, M. Minekus, A. Müllertz, R. Schilderink, M. Koziolak, P. Jedamzik, W. Weitschies, C. Reppas, P. Augustijns, In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms: Recent progress from partnership through the IMI OrBiTo collaboration, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 136 (2019) 70–83. doi:10.1016/j.ejpb.2018.12.010.
- [2] E.S. Kostewicz, B. Abrahamsson, M. Brewster, J. Brouwers, J. Butler, S. Carlet, P.A. Dickinson, J. Dressman, R. Holm, S. Klein, J. Mann, M. McAllister, M. Minekus, U. Muenster, A. Müllertz, M. Verwei, M. Vertzoni, W. Weitschies, P. Augustijns, In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms, *Eur. J. Pharm. Sci.* 57 (2014) 342–366. doi:10.1016/j.ejps.2013.08.024.
- [3] M. McAllister, Dynamic Dissolution: A Step Closer to Predictive Dissolution Testing?, *Mol. Pharm.* 7 (2010) 1374–1387. doi:10.1021/mp1001203.
- [4] S. Turner, C. Federici, M. Hite, R. Fassih, Formulation Development and Human In Vitro-In Vivo Correlation for a Novel, Monolithic Controlled-Release Matrix System of High Load and Highly Water-Soluble Drug Niacin, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30 (2004) 797–807. doi:10.1081/DDC-200026747.
- [5] M. Chetty, T.N. Johnson, S. Polak, F. Salem, K. Doki, A. Rostami-Hodjegan, Physiologically based pharmacokinetic modelling to guide drug delivery in older people, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 135 (2018) 85–96. doi:10.1016/j.addr.2018.08.013.
- [6] G. Garbacz, S. Klein, W. Weitschies, A biorelevant dissolution stress test device – background and experiences, *Expert Opin. Drug Deliv.* 7 (2010) 1251–1261. doi:10.1517/17425247.2010.527943.
- [7] M. Koziolak, G. Garbacz, M. Neumann, W. Weitschies, Simulating the postprandial stomach: Physiological considerations for dissolution and release testing, *Mol. Pharm.* 10 (2013). doi:10.1021/mp300604u.
- [8] M. Koziolak, E. Kostewicz, M. Vertzoni, Physiological Considerations and In Vitro Strategies for Evaluating the Influence of Food on Drug Release from Extended-Release Formulations, *AAPS PharmSciTech.* 19 (2018) 2885–2897. doi:10.1208/s12249-018-1159-0.
- [9] B. Hens, M. Corsetti, R. Spiller, L. Marciani, T. Vanuytsel, J. Tack, A. Talattof, G.L. Amidon, M. Koziolak, W. Weitschies, C.G. Wilson, R.J. Bennink, J. Brouwers, P. Augustijns, Exploring gastrointestinal variables affecting drug and formulation behavior: Methodologies, challenges and opportunities, *Int. J. Pharm.* 519 (2017) 79–97. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.11.063.
- [10] W. WEITSCHIES, O. KOSCH, H. MONNIKES, L. TRAHMS, Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57 (2005) 1210–1222. doi:10.1016/j.addr.2005.01.025.
- [11] W. Weitschies, C.G. Wilson, In vivo imaging of drug delivery systems in the gastrointestinal tract, *Int. J. Pharm.* 417 (2011) 216–226. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.07.031.
- [12] E. Hénin, M. Bergstrand, W. Weitschies, M.O. Karlsson, Meta-analysis of Magnetic Marker Monitoring Data to Characterize the Movement of Single Unit Dosage Forms Through the Gastrointestinal Tract Under Fed and Fasting Conditions, *Pharm. Res.* 33 (2016) 751–762. doi:10.1007/s11095-015-1824-x.

- [13] A. Diakidou, M. Vertzoni, K. Goumas, E. Söderlind, B. Abrahamsson, J. Dressman, C. Reppas, Characterization of the Contents of Ascending Colon to Which Drugs are Exposed After Oral Administration to Healthy Adults, *Pharm. Res.* 26 (2009) 2141–2151. doi:10.1007/s11095-009-9927-x.
- [14] M. Vertzoni, A. Diakidou, M. Chatziliadis, E. Söderlind, B. Abrahamsson, J.B. Dressman, C. Reppas, Biorelevant Media to Simulate Fluids in the Ascending Colon of Humans and Their Usefulness in Predicting Intracolonic Drug Solubility, *Pharm. Res.* 27 (2010) 2187–2196. doi:10.1007/s11095-010-0223-6.
- [15] C. Litou, M. Vertzoni, C. Goumas, V. Vasdekis, W. Xu, F. Kesisoglou, C. Reppas, Characteristics of the Human Upper Gastrointestinal Contents in the Fasted State Under Hypo- and A-chlorhydric Gastric Conditions Under Conditions of Typical Drug – Drug Interaction Studies, *Pharm. Res.* 33 (2016) 1399–1412. doi:10.1007/s11095-016-1882-8.
- [16] C. Pentafragka, M. Symillides, M. McAllister, J. Dressman, M. Vertzoni, C. Reppas, The impact of food intake on the luminal environment and performance of oral drug products with a view to in vitro and in silico simulations: a PEARRL review, *J. Pharm. Pharmacol.* 71 (2019) 557–580. doi:10.1111/jphp.12999.
- [17] B. Hens, Y. Tsume, M. Bermejo, P. Paixao, M.J. Koenigsknecht, J.R. Baker, W.L. Hasler, R. Lionberger, J. Fan, J. Dickens, K. Shedden, B. Wen, J. Wysocki, R. Loebenberg, A. Lee, A. Frances, G. Amidon, A. Yu, G. Benninghoff, N. Salehi, A. Talattof, D. Sun, G.L. Amidon, Low Buffer Capacity and Alternating Motility along the Human Gastrointestinal Tract: Implications for in Vivo Dissolution and Absorption of Ionizable Drugs, *Mol. Pharm.* 14 (2017) 4281–4294. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00426.
- [18] M. Koziolok, M. Grimm, D. Becker, V. Iordanov, H. Zou, J. Shimizu, C. Wanke, G. Garbacz, W. Weitschies, Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects Using the Intellicap®System, *J. Pharm. Sci.* 104 (2015). doi:10.1002/jps.24274.
- [19] M. Grimm, M. Koziolok, M. Saleh, F. Schneider, G. Garbacz, J.-P. Kühn, W. Weitschies, Gastric Emptying and Small Bowel Water Content after Administration of Grapefruit Juice Compared to Water and Isocaloric Solutions of Glucose and Fructose: A Four-Way Crossover MRI Pilot Study in Healthy Subjects, *Mol. Pharm.* 15 (2018). doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00919.
- [20] F. Schneider, M. Grimm, M. Koziolok, C. Modeß, A. Dokter, T. Roustom, W. Siegmund, W. Weitschies, Resolving the physiological conditions in bioavailability and bioequivalence studies: Comparison of fasted and fed state, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 108 (2016) 214–219. doi:10.1016/j.ejpb.2016.09.009.
- [21] F. Schneider, R. Beeck, M. Hoppe, M. Koziolok, W. Weitschies, In vitro simulation of realistic gastric pressure profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 107 (2017) 71–77. doi:10.1016/j.ejps.2017.06.037.
- [22] G. Garbacz, S. Klein, W. Weitschies, A biorelevant dissolution stress test device background and experiences, *Expert Opin. Drug Deliv.* 7 (2010). doi:10.1517/17425247.2010.527943.
- [23] M. Anshütz, G. Garbacz, O. Kosch, F. Donath, J. Wiedmann, W. Hoeckh, L. Trahms, B. Schug, W. Weitschies, H. Blume, Characterization of the behavior of alginate-based microcapsules in vitro and in vivo, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 47 (2009).
- [24] C. Reppas, E. Karatza, C. Goumas, C. Markopoulos, M. Vertzoni, Characterization of Contents of Distal Ileum and Cecum to Which Drugs/Drug Products are Exposed During Bioavailability/Bioequivalence Studies in Healthy Adults, *Pharm. Res.* 32 (2015) 3338–3349. doi:10.1007/s11095-015-1710-6.

- [25] A. Diakidou, M. Vertzoni, B. Abrahamsson, J. Dressman, C. Reppas, Simulation of gastric lipolysis and prediction of felodipine release from a matrix tablet in the fed stomach, *Eur. J. Pharm. Sci.* 37 (2009) 133–140. doi:10.1016/j.ejps.2009.02.003.
- [26] D.M. Mudie, G.L. Amidon, G.E. Amidon, Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing., *Mol. Pharm.* 7 (2010) 1388–405. doi:10.1021/mp100149j.
- [27] C. SCHILLER, C.-P. FROHLICH, T. GIESSMANN, W. SIEGMUND, H. MONNIKES, N. HOSTEN, W. WEITSCHIES, Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 22 (2005) 971–979. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02683.x.
- [28] D.M. Mudie, K. Murray, C.L. Hoad, S.E. Pritchard, M.C. Garnett, G.L. Amidon, P.A. Gowland, R.C. Spiller, G.E. Amidon, L. Marciani, Quantification of Gastrointestinal Liquid Volumes and Distribution Following a 240 mL Dose of Water in the Fasted State, *Mol. Pharm.* 11 (2014) 3039–3047. doi:10.1021/mp500210c.
- [29] S. Klein, The use of biorelevant dissolution media to forecast the in vivo performance of a drug., *AAPS J.* 12 (2010) 397–406. doi:10.1208/s12248-010-9203-3.
- [30] J. Arnal, I. Gonzalez-Alvarez, M. Bermejo, G.L. Amidon, H.E. Junginger, S. Kopp, K.K. Midha, V.P. Shah, S. Stavchansky, J.B. Dressman, D.M. Barends, Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Aciclovir, *J. Pharm. Sci.* 97 (2008) 5061–5073. doi:10.1002/jps.21392.
- [31] Q. Wang, N. Fotaki, Y. Mao, Dissolution Biorelevant Dissolution: Methodology and Application in Drug Development, (n.d.). doi:10.14227/DT160309P6.
- [32] M. Vertzoni, N. Fotaki, E. Nicolaidis, C. Reppas, E. Kostewicz, E. Stippler, C. Leuner, J. Dressman, Dissolution media simulating the intraluminal composition of the small intestine: physiological issues and practical aspects, *J. Pharm. Pharmacol.* 56 (2004) 453–462. doi:10.1211/0022357022935.
- [33] E. Nicolaidis, E. Galia, C. Efthymiopoulos, J.B. Dressman, C. Reppas, Forecasting the In Vivo Performance of Four Low Solubility Drugs from Their In Vitro Dissolution Data, *Pharm. Res.* 16 (1999) 1876–1882. doi:10.1023/A:1018959511323.
- [34] M. Koziolok, G. Garbacz, M. Neumann, W. Weitschies, Simulating the Postprandial Stomach: Physiological Considerations for Dissolution and Release Testing, *Mol. Pharm.* 10 (2013) 1610–1622. doi:10.1021/mp300604u.
- [35] D. Cassilly, S. Kantor, L.C. Knight, A.H. Maurer, R.S. Fisher, J. Semler, H.P. Parkman, Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy, *Neurogastroenterol. Motil.* 20 (2008) 311–319. doi:10.1111/j.1365-2982.2007.01061.x.
- [36] H. Shibata, H. Yoshida, K.-I. Izutsu, Y. Goda, Use of bicarbonate buffer systems for dissolution characterization of enteric-coated proton pump inhibitor tablets, *J. Pharm. Pharmacol.* 68 (2016) 467–474. doi:10.1111/jphp.12540.
- [37] H.M. Fadda, H.A. Merchant, B.T. Arafat, A.W. Basit, Physiological bicarbonate buffers: stabilisation and use as dissolution media for modified release systems, *Int. J. Pharm.* 382 (2009) 56–60. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.08.003.
- [38] J. Dressman, J. Krämer, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, 2005. <http://www.copyright.com/> (accessed March 11, 2019).
- [39] M. Minekus, The TNO Gastro-Intestinal Model (TIM), in: *Impact Food Bioact. Heal.*, Springer International Publishing, Cham, 2015: pp. 37–46. doi:10.1007/978-3-319-16104-4\_5.
- [40] E.C. Thuenemann, G. Mandalari, G.T. Rich, R.M. Faulks, Dynamic Gastric Model (DGM), in: *Impact Food Bioact. Heal.*, Springer International Publishing, Cham, 2015: pp. 47–59. doi:10.1007/978-3-319-16104-4\_6.

- [41] G. Garbacz, R.-S. Wedemeyer, S. Nagel, T. Giessmann, H. Mönnikes, C.G. Wilson, W. Siegmund, W. Weitschies, Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics in vivo physical stresses, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 70 (2008) 421–428. doi:10.1016/j.ejpb.2008.05.029.
- [42] S. Klein, G. Garbacz, M. Pišlar, I. Locatelli, C. Liu, W. Weitschies, W. Siegmund, A. Mrhar, M. Bogataj, The role of individual gastric emptying of pellets in the prediction of diclofenac in vivo dissolution, *J. Control. Release.* 166 (2013). doi:10.1016/j.jconrel.2012.12.032.
- [43] G. Garbacz, H. Blume, W. Weitschies, Investigation of the dissolution characteristics of nifedipine extended-release formulations using USP Apparatus 2 and a novel dissolution apparatus, *Dissolution Technol.* 16 (2009).
- [44] G. Garbacz, B. Golke, R.-S. Wedemeyer, M. Axell, E. Söderlind, B. Abrahamsson, W. Weitschies, Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses, *Eur. J. Pharm. Sci.* 38 (2009) 147–155. doi:10.1016/j.ejps.2009.06.010.
- [45] G. Garbacz, W. Weitschies, Investigation of dissolution behavior of diclofenac sodium extended release formulations under standard and biorelevant test conditions, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36 (2010) 518–530. doi:10.3109/03639040903311081.
- [46] S. Conti, L. Maggi, L. Segale, E. Ochoa Machiste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault, Matrices containing NaCMC and HPMC, *Int. J. Pharm.* 333 (2007) 136–142. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.11.059.
- [47] S. Conti, L. Maggi, L. Segale, E. Ochoa Machiste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault, Matrices containing NaCMC and HPMC, *Int. J. Pharm.* 333 (2007) 143–151. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.11.067.
- [48] F.E. Estevez-Carrizo, S. Parrillo, M.C. Ercoli, F.T. Estevez-Parrillo, Single-Dose Relative Bioavailability of a New Quetiapine Fumarate Extended-Release Formulation: A Postprandial, Randomized, Open-Label, Two-Period Crossover Study in Healthy Uruguayan Volunteers, *Clin. Ther.* 33 (2011) 738–745. doi:10.1016/j.clinthera.2011.05.002.
- [49] G. Garbacz, B. Golke, R.-S. Wedemeyer, M. Axell, E. Söderlind, B. Abrahamsson, W. Weitschies, Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses, *Eur. J. Pharm. Sci.* 38 (2009). doi:10.1016/j.ejps.2009.06.010.
- [50] G. Garbacz, U. Adam, B. Schug, H. Blume, W. Weitschies, Nifedipine delayed release tablets with various galenics, *Dtsch. Apotheker Zeitung.* 149 (2009).
- [51] D. Memis, A. Turan, B. Karamanlioglu, T. Guler, A. Yurdakoc, Z. Pamukcu, N. Turan, Effect of Preoperative Oral Use of Erythromycin and Nizatidine on Gastric pH and Volume, *Anaesth. Intensive Care.* 30 (2002) 428–432. doi:10.1177/0310057X0203000404.
- [52] L. Kalantzi, K. Goumas, V. Kalioras, B. Abrahamsson, J.B. Dressman, C. Reppas, Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies., *Pharm. Res.* 23 (2006) 165–76. doi:10.1007/s11095-005-8476-1.
- [53] M. Vertzoni, N. Fotaki, E. Nicolaidis, C. Reppas, E. Kostewicz, E. Stippler, C. Leuner, J. Dressman, Dissolution media simulating the intraluminal composition of the small intestine: physiological issues and practical aspects, *J. Pharm. Pharmacol.* 56 (2004) 453–462. doi:10.1211/0022357022935.
- [54] E.L. McConnell, H.M. Fadda, A.W. Basit, Gut instincts: Explorations in intestinal physiology and drug delivery, *Int. J. Pharm.* 364 (2008) 213–226. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.05.012.

- [55] F. Liu, H.A. Merchant, R.P. Kulkarni, M. Alkademi, A.W. Basit, Evolution of a physiological pH 6.8 bicarbonate buffer system: application to the dissolution testing of enteric coated products., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 78 (2011) 151–7. doi:10.1016/j.ejpb.2011.01.001.
- [56] R. Bodmeier, X. Guo, R.E. Sarabia, P.F. Skultety, The influence of buffer species and strength on diltiazem HCl release from beads coated with the aqueous cationic polymer dispersions, Eudragit RS, RL 30D., *Pharm. Res.* 13 (1996) 52–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8668678> (accessed March 11, 2019).
- [57] K.G. Wagner, R. Gruetzmänn, Anion-induced water flux as drug release mechanism through cationic Eudragit RS 30D film coatings., *AAPS J.* 7 (2005) E668-77. doi:10.1208/aapsj070367.
- [58] V.C. Ibekwe, H.M. Fadda, E.L. McConnell, M.K. Khela, D.F. Evans, A.W. Basit, Interplay between intestinal pH, transit time and feed status on the in vivo performance of pH responsive ileo-colonic release systems., *Pharm. Res.* 25 (2008) 1828–35. doi:10.1007/s11095-008-9580-9.
- [59] V.C. Ibekwe, F. Liu, H.M. Fadda, M.K. Khela, D.F. Evans, G.E. Parsons, A.W. Basit, An investigation into the in vivo performance variability of pH responsive polymers for ileo-colonic drug delivery using gamma scintigraphy in humans., *J. Pharm. Sci.* 95 (2006) 2760–6. doi:10.1002/jps.20742.
- [60] J.J. Sheng, D.P. McNamara, G.L. Amidon, Toward an In Vivo Dissolution Methodology: A Comparison of Phosphate and Bicarbonate Buffers, *Mol. Pharm.* 6 (2009) 29–39. doi:10.1021/mp800148u.
- [61] D.P. McNamara, K.M. Whitney, S.L. Goss, Use of a physiologic bicarbonate buffer system for dissolution characterization of ionizable drugs., *Pharm. Res.* 20 (2003) 1641–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14620520> (accessed March 11, 2019).

### **III. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w pkt I) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych**

#### A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC)

Łącznie liczba prac: 21      Łącznie liczba punktów:      IF: 78,193      KBN/MNiSW: 735

1. Garbacz, S. Klein, W. Weitschies. Dissolution stress test device – background and experiences. *Expert Opin. Drug Deliv.* 7 (2010) 1251-61. IF: 4,482, KBN/MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej i wykonaniu doświadczeń polegających na przeprowadzeniu badań uwalniania, interpretacji wyników badań uwalniania, przeglądzie i opracowaniu danych literaturowych, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60 %.

2. D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, F. Eisenächer, Klein S, W. Weitschies. An oral-controlled release drug delivery system for liquid and semisolid drug formulations. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 4 (2011) 1183-1185. IF: 1,432, KBN/MNiSW 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wytworzeniu innowacyjnej postaci leku i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 5 %.

3. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, F. Eisenächer, Klein S, W. Weitschies. A novel liquefied gas based oral controlled release drug delivery system for liquid drug formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 81 (2012) 334-338. IF: 3,826, KBN/MNiSW 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wytworzeniu innowacyjnych postaci leku, zaplanowaniu badań i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 5 %.

4. Garbacz and S. Klein. (2012) Dissolution testing of oral modified-release dosage forms. *J. Pharm. Pharmacol.* 64, 944-968. IF: 2,033, KBN/MNiSW 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej i wykonaniu doświadczeń polegających na przeprowadzeniu badań uwalniania, których wyniki zamieszczone zostały na ryc. 10 i 11, interpretacji wyników badań uwalniania oraz danych literaturowych, napisaniu wstępnej wersji rozdziałów: Introduction, GI passage of MR formulations, GI transit times, GI hydrodynamics and stresses, Dissolution methods capable of simulating physical stresses in the GI tract, Artificial digestive system, Rotating beaker apparatus, Dynamic gastric model, Dissolution stress test device niniejszej pracy. Mój udział procentowy szacuję na 60 %.

5. S.Klein, G. Garbacz, M. Pišlar, I. Locatelli, C. Liu, W. Weitschies, W. Siegmund, A. Mrhar, M. Bogataj. The role of individual gastric emptying of pellets in the prediction of diclofenac in vivo dissolution. *J. Control. Release.* 66 (2013) 286-293. IF: 7,261, KBN/MNiSW 45

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań uwalniania, wykonaniu badań uwalniania w aparacie łopatkowym i dissolution stress test device, analizie wyników i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 25 %.

6. Koziolęk, G. Garbac, M. Neumann, W. Weitschies. Simulating the postprandial stomach: physiological considerations for dissolution and release testing. *Mol. Pharm.* 10 (2013) 1610-1622. IF: 4,787, KBN/MNiSW 45

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu konceptu publikacji i zakresu analizowanego piśmiennictwa oraz na współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

7. Koziolęk, G. Garbac, M. Neumann, W. Weitschies. Simulating the postprandial stomach: biorelevant test methods for the estimation of intragastric drug dissolution. *Mol. Pharm.* 10 (2013) 2211-2221. IF: 4,787, KBN/MNiSW 45

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu konceptu publikacji i zakresu analizowanego piśmiennictwa oraz na współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

8. Adrjanowicz, K. Kaminski, P. Włodarczyk, K. Grzybowska, M. Tarnacka, D. Zakowiecki, G. Garbac, M. Paluch and S. Jurga. Molecular dynamics of itraconazole at ambient and high pressure. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (2013) 20742-20752. IF: 4,198, KBN/MNiSW: 35

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wytypowaniu substancji będącej przedmiotem badań oraz współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10 %.

9. Adrjanowicz, K. Kaminski, P. Włodarczyk, K. Grzybowska, M. Tarnacka, D. Zakowiecki, G. Garbac, M. Paluch and S. Jurga. Molecular Dynamics of Supercooled Pharmaceutical Agent Posaconazole Studied via Differential Scanning Calorimetry, Dielectric and Mechanical Spectroscopies. *Mol. Pharm.* 10 (2013) 3934-3945. IF: 4,787, KBN/MNiSW: 45

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu problemu, wytypowaniu substancji będącej przedmiotem badań oraz współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10 %.

10. Wilde, M. Bock, G. Glöckl, G. Garbac, W. Weitschies. Development of a pressure-sensitive glyceryl tristearate capsule filled with a drug-containing hydrogel. *Int. J. Pharm.* 461 (2013) 296-300. IF: 3,785, KBN/MNiSW: 35

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań uwalniania dissolution stress test device, analizie wyników i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 25 %.

11. M. Koziolęk, K. Görke, M. Neumann, G. Garbac, W. Weitschies. Development of a bio-relevant dissolution test device simulating mechanical aspects present in the fed stomach. *Eur. J. Pharm. Sci.* 57 (2014) 250-256. IF: 3,850, KBN/MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu specyfikacji i konstrukcji aparatu, zaplanowaniu i wykonaniu badań uwalniania, analizie wyników i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

12. F. Eisenächer, G. Garbacz, K. Mäder. (2014) Physiological relevant in vitro evaluation of polymer coats for gastroretentive floating tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 88, 778-786. IF: 3,850, KBN/MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu testów uwalniania, interpretacji wyników badań kontekście danych literaturowych oraz napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

13. L. Wilde, M. Bock, M. Wolf, G. Glöckl, G. Garbacz, W. Weitschies. Development of pressure-sensitive dosage forms with a core liquefying at body temperature. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 86 (2014) 507-513. IF: 3,850, KBN/MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań uwalniania dissolution stress test device, analizie wyników i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 25 %.

14. M. Koziol, M. Grimm, G. Garbacz, J. P. Kühn, W. Weitschies. Intra-gastric volume changes after intake of a high-caloric, high-fat standard breakfast in healthy human subjects investigated by MRI. *Mol. Pharm.* 11 (2014) 1632-1639. IF: 4,384, KBN/MNiSW: 45

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań, analizie wyników i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 15 %.

15. M. Drechsler, G. Garbacz, R. Thomann, R. Schubert. Development and evaluation of chitosan and chitosan/Kollocoat® Smartseal 30 D film-coated tablets for colon targeting. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 88 (2014) 807-815. IF: 3,850, KBN/MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań uwalniania w stress test device, analizie wyników i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

16. M. Koziol, M. Grimm, D. Becker, V. Iordanov, H. Zou, J. Shimizu, C. Wanke, G. Garbacz, W. Weitschies. Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects Using the Intellicap® System. *J Pharm Sci.* 104 (2015) 2855-2863. IF: 2,641, KBN/MNiSW: 30

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań, analizie wyników i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 15 %.

17. R. Wulff, G.-M. Rappen, M. Koziol, G. Garbacz, C. S. Leopold. Controlled release of acidic drugs in compendial and physiological hydrogen carbonate buffer from polymer blend-coated oral solid dosage forms. *Eur J Pharm Sci.* 77 (2015) 246-253. IF: 3,773, KBN/MNiSW: 35



Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań, analizie wyników i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 25 %.

18. M. Grimm, M. Koziol, M. Saleh, F. Schneider, G. Garbacz, J.P. Kühn, W. Weitschies: Gastric Emptying and Small Bowel Water Content after Administration of Grapefruit Juice Compared to Water and Isocaloric Solutions of Glucose and Fructose: A Four-Way Crossover MRI Pilot Study in Healthy Subjects. *Mol Pharm.* 2 (2017) 548-559. IF: 4,556, KBN/MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań, opracowaniu metody analitycznej do oznaczania cukrów w testowanych napojach, analizie wyników i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 15 %.

19. D. Haznar-Garbacz, E. Kaminska, D. Zakowiecki, M. Lachmann, K. Kaminski, G. Garbacz, P. Dorożyński, P. Kulinowski: Melts of Octaacetyl Sucrose as Oral-Modified Release Dosage Forms for Delivery of Poorly Soluble Compound in Stable Amorphous Form. *AAPS PharmSciTech.* 2 (2017):951-960. IF: 2,666, KBN/MNiSW: 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na pomocy w wytworzeniu innowacyjnej postaci leku oraz badaniach uwalniania jak i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10 %.

20. M. Neumann, F. Schneider, M. Koziol, G. Garbacz, W. Weitschies: A novel mechanical antrum model for the prediction of the gastroretentive potential of dosage forms. *Int J Pharm.* 1-2 (2017) 63-70. IF: 3,862, KBN/MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu specyfikacji i konstrukcji aparatu, zaplanowaniu i wykonaniu badań uwalniania, analizie wyników i współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

21. A. Kozyra, N. A. Mugheirbi, K. J. Paluch, G. Garbacz, L. Tajber.: Phase Diagrams of Polymer-Dispersed Liquid Crystal Systems of Itraconazole/Component Immiscibility Induced by Molecular Anisotropy. *Mol Pharm.* 11 (2018) 5192-5206. IF: 4,556, KBN/MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu problemu, wytypowaniu substancji będącej przedmiotem badań oraz współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10 %.

22. D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, W. Weitschies: Development of oral foams for topical treatment of inflammatory bowel disease. *J Drug Del Sci and Technol*, 2019 in press: doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.022. IF: 2,297, KBN/MNiSW: 15

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu problemu badawczego, wytypowaniu substancji modelowej oraz współtworzeniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 5 %.

## B) Udzielone patenty międzynarodowe i krajowe

1. LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626 Andernach, Asmussen, Bodo, Dr., ; **Garbacz, Grzegorz**, Nagel, Stefan, Omer-Adam, Mahmoud A.Schiller, Christiane, Weitschies, Werner, [DE] Arzneimittel mit Hefe [EN] Medicament, useful for controlled, continuous or sudden release of medicinal substances in the medicament, comprises harmless, alcoholic fermentation enabled yeast, carbohydrates and water in a separate compartment. Zakres terytorialny ochrony patentowej - Niemcy, nr patentu 102007041588, zgłoszony 01.09.2007.

Mój wkład w powstanie tego patentu polegał na opracowaniu nośników leku i sposobów wytwarzania i metod charakteryzacji. Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

2. **Garbacz, Grzegorz**, Weitschies, Werner, Wirkstofffreisetzungsvorrichtung und Verfahren zur Ermittlung des Freisetzungsverhaltens peroraler Arzneiformen. Dissolution test device and method for determining the release behavior of peroral dosage forms Zakres terytorialny ochrony patentowej - Niemcy, nr patentu 102008044342, zgłoszony 04.12.2008.

Mój wkład w powstanie tego patentu polegał na opracowaniu konstrukcji urządzenia i programów testowych oraz protokołów eksperymentalnych Mój udział procentowy szacuję na 50 %.

3. **Garbacz, Grzegorz**, Nagel, Stefan, Omer-Adam, Mahmoud, Weitschies, Werner. [DE] Orales therapeutisches System und seine Verwendung, [EN] Oral dosage form, useful to administer active agent to human/animal and treat organism or its (patho)physiological conditions, comprises a base body with an opening, where the body contains an active agent formulation and blowing agent. Zakres terytorialny ochrony patentowej - Niemcy, nr patentu 102009027938, zgłoszony 22.07.2009.

Mój wkład w powstanie tego patentu polegał na opracowaniu zasady działania i konstrukcji innowacyjnego systemu terapeutycznego. Mój udział procentowy szacuję na 35 %.

4. Baguhl, Romy, Below, Harald, Deuter, Anne, Domanski, Grzegorz, Fronczyk, Olga, **Garbacz, Grzegorz**. [DE] Freisetzungstestsystem zur Simulation der Zustandsveränderung von medizinischen Wirkstoffen (dissolution system for simulating the change of state of active pharmaceutical ingredients). Zakres terytorialny ochrony patentowej - PCT, cały świat, nr patentu 102016120019, zgłoszony 20.10.2016.

Mój wkład w powstanie tego patentu polegał na opracowaniu zasady działania i konstrukcji innowacyjnego urządzenia testowego. Mój udział procentowy szacuję na 50 %.

C) Wynalazki oraz wzory użytkowe i przemysłowe, które uzyskały ochronę i zostały wystawione na międzynarodowych lub krajowych wystawach lub targach

1. Marki słowne, pHysio-grad, pHysio-stat zgłoszenie 2012 r dla kontrolerów pH opracowanych w latach 2011 - 2012 i przedstawione na targach AAPS Annual Meeting 2014 San Antonio USA.

2. CytoVessel - hermetic dissolution system for bio-relevant characterization of hazardous drugs - wynalazek opracowany w ramach patentu PCT102016120019. AAPS annual meeting 2016 Denver USA.

D) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w pkt II A:

Grzegorz Garbacz, Sandra Kelin, Werner Weitschies, 2012, Predictive Dissolution Testing – Concepts and Challenges, IPI International Pharmaceutical Industry, 4, 2, 26-34.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu badań podstawowych, wykonaniu części eksperymentalnej pracy i przygotowaniu manuskryptu Mój udział procentowy szacuję na 50 %.

Grzegorz Garbacz, Dorota Haznar, 2009, Wybrane aspekty technologii leków o modyfikowanym uwalnianiu, Farmacja Polska 65, 10. 749-757.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu manuskryptu Mój udział procentowy szacuję na 50 %.

Grzegorz Garbacz, Predictive Dissolution Testing: Stress Your Formulation, Not Yourself, 2014, wywiad i artykuł informacyjny dla Controlled Release Society, <https://www.controlledreleasesociety.org/publications/crs-inside-track/predictive-dissolution-testing-stress-your-formulation-not-yourself>

E) Opracowania zbiorowe, katalogi zbiorów, dokumentacja prac badawczych, ekspertyz, utworów i dzieł artystycznych

Brak opracowań zbiorowych, katalogów zbiorów, dokumentacji prac badawczych, ekspertyz, utworów i dzieł artystycznych.

F) Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania 108,801.

G) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 601 (522 bez autocytowań)

H) Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 14 (19.03.2019)

Zestawienie dorobku naukowego opracowane w związku z ubieganiem się o awans naukowy na stopień doktora habilitowanego (19.03.2019)

<b>CAŁKOWITY DOROBEK</b> (wraz z pracami stanowiącymi osiągnięcie naukowe habilitanta)				
	liczba prac*	punktacja IF	punktacja KBN/MNiSW	
prace oryginalne z IF	30	97,499	959	
prace oryginalne bez IF	1		1	
prace poglądowe	3	11,302	70	
prace w suplementach**	-	-	-	
inne prace***	-	-	-	
podręczniki akademickie /monografie/	-	-	-	
rozdziały	-	-	-	
<b>ŁĄCZNY DOROBEK</b>	<b>34</b>	<b>108,801</b>	<b>1030</b>	
forma udziału w zjazdach naukowych	referaty	prezentacje plakatowe	materiały zjazdowe	
			w czasopismach/suplementach	inne
zjazdy krajowe				
zjazdy międzynarodowe				
razem				
patenty, wynalazki kraj./zagr./międz.	4	<b>h-index:</b>		14
		<b>liczba cytowań:</b>		601
		<b>liczba cytowań (bez autocytowań):</b>		522
zgłoszenia patentowe kraj./zagr./międz.		podać wg Web of Science ewent. w nawiasie (..). wg innych źródeł		

\* w tym (w nawiasie) liczba prac opublikowanych przed rokiem 1999

\*\* w tym (w nawiasie) liczba prac z punktacją IF

\*\*\* m.in. opublikowane pełne referaty zjazdowe, prace popularno-naukowe, komentarze, biogramy

## I) Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

Projekty krajowe realizowane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej:

1. Wdrożenie innowacyjnej metody oceny uwalniania i absorpcji leków neurologicznych w przewodzie pokarmowym. Implementation of innovative method for the evaluation of neurological drugs dissolution and absorption in the gastrointestinal tract. POIR.01.02.00-00-0011/17, NCBIR 2017, kierownik zespołu, starszy badacz, konsorcjant

Projekty krajowe realizowane na terytorium Republiki Federalnej Niemiec:

1. ZIM SOLO: Entwicklung eines biorelevanten Freisetzungsgäräts für schnell freisetzende orale Darreichungsformen (Development of bio-relevant dissolution stress test device for immediate release dosage forms). ZIM Solo, EP120961, Bundesministerium für Wirtschaft und Energie/Euronorm GmbH, 1.10.2012 - 31.12.2013. Rola w projekcie: kierownik zespołu, starszy badacz.

2. TBI: Entwicklung eines pH-Regulationssystems für biorelevante Prüflüssigkeiten (development of pH controller for bio-relevant dissolution media). V-630-VB275-2012/229, Ministerium für Wirtschaft Bau und Tourismus MV/Technologie-Beratungs-Institut GmbH, 01.11.2012 - 31.03.2015. Projekt współrealizowany z Katedrą Biofarmacji i Technologii Farmaceutycznej przy Uniwersytecie w Greifswaldzie. Rola w projekcie: lider projektu kierownik zespołu, starszy badacz, konsorcjant.

3. ZIM SOLO: Entwicklung eines Mess- und Antriebsübertragungssystems für pH Regulationssysteme zur biorelevanten Analyse oraler Darreichungsformen mit Arzneibuch-Testmethoden. (Development of measurement and transmission system for pH controllers for bio-relevant testing of oral medicines using pharmacopoeial methods). ZIM Solo, EP140395, Bundesministerium für Wirtschaft und Energie/Euronorm GmbH, 01.09.14 - 31.08.2015. Rola w projekcie: kierownik zespołu, starszy badacz.

4. BMBF: Entwicklung und Validierung eines artifiziellen Freisetzungsmediums sowie von Testalgorithmen zur biorelevanten Simulation von Dickdarmflüssigkeiten (development and validation of modell media and test algorithms for bio-relevant simulation of colonic fluids). Tech-Dat 03IPT612C, Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, 01.09.2013 - 31.08.2016. Projekt współrealizowany z Center of Drug Absorption and Transport przy Uniwersytecie w Greifswaldzie. Rola w projekcie: kierownik zespołu, starszy badacz, konsorcjant.

5. AIF: Entwicklung und Validierung von Testvorrichtungen zur biorelevanten Charakterisierung oraler Darreichungsformen mit toxischen Wirkstoffen (Development and validation of tests devices for bio-relevant characterization of oral medicines with hazardous drugs). ZIM Verbundprojekt, ZF4033601 AJ5, Bundesministerium für Wirtschaft und Energie/AiF-Projekt GmbH, 01.10.2015 - 30.09.2017. Projekt współrealizowany z Institut für Hygiene und Umweltmedizin przy Uniwersytecie w Greifswaldzie. Rola w projekcie: lider projektu, kierownik zespołu, starszy badacz, konsorcjant.

## J) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną

1. Ludwig Bölkow Nachwuchspreis (Ludwig Bölkow nagroda dla młodych naukowców) 2009, Rząd Meklemburgii-Pomorza Przedniego Republiki Federalnej Niemiec, nagroda przyznana za osiągnięcia w pracy badawczo rozwojowej nad innowacyjnymi metodami przedklinicznej charakteryzacji stałych doustnych postaci leku.

2. Ludwig Bölkow Technologiepreis (Ludwig Bölkow w dziedzinie technologii) 2016, Rząd Meklemburgii-Pomorza Przedniego Republiki Federalnej Niemiec, nagroda przyznana za opracowanie i wdrożenie dynamicznych kontrolerów pH pHysio-stat i pHysio-grad do bio-równoważnej symulacji warunków jelitowych w badaniach uwalniania.

## K) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

1. G. Garbacz, J. Mazgalski, W. Weitschies, 2011, Biorelevant dissolution stress test device for immediate release products, RCPE meeting, Graz, Austria.
2. G. Garbacz, J. Mazgalski, M. Poetzsch, W. Weitschies, 2012, Dissolution of ranolazine ER tablets under standard and biorelevant test conditions, APV world meeting Istanbul, Turcja.
3. G. Garbacz, W. Weitschies, 2012, Predictive dissolution testing - background and experience, DPHG Jahrestagung, Greifswald, Niemcy.
4. G. Garbacz, 2014, Insight into gastro-intestinal physiology, Galenus Workshop Greifswald, Niemcy.
5. G. Garbacz, 2015, Dissolution of modified release tablets with quetiapine bio-relevant test conditions, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), Barcelona, Hiszpania.
6. G. Garbacz, 2015, Estimating the in vivo drug delivery behavior of modified release products with the biorelevant dissolution stress tester, PhysChem Forum Japan, Shimamoto Town, Japonia.
7. G. Garbacz, 2018, Use of HPLC in bio-predictive dissolution testing. Chrom-Forum Hamburg, Niemcy.

### **III. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta**

#### **A) Uczestnictwo w programach europejskich oraz innych programach międzynarodowych i krajowych**

1. Erforschung einer Plattformtechnologie für eine innovative Arzneiform mit verlängerter Magenverweildauer und kontrollierter Wirkstofffreisetzung "Gastromax" (DEvelopment of technology platform for an innovative gastroretentive controlled release dosage form, 13N11368 – 13N11370, BMBF oraz LTS Lohmann Therapiesysteme, 2012. Rola w projekcie: pracownik naukowy projektu.

2. Wdrożenie innowacyjnych metod oceny uwalniania i absorpcji leków w przewodzie pokarmowym. RPWP.01.02.00-IZ-00-30-002/16, Urząd Marszałkowski Województwa Wielkopolskiego (Samorząd Województwa), 01.11.2016 - 30.09.2019. Rola w projekcie: podwykonawca, starszy badacz, ekspert w dziedzinie biofarmacji, kierownik ds. przedklinicznej oceny postaci leku.

3. Innowacyjna metodyka dla produktów leczniczych w fazie rozwoju POIR.04.01.04-00-0142/17, NCBIR 2019, współautor projektu, ekspert biofarmaceutyczny, konsorcjant

#### **B) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych**

1. G. Garbacz, W. Weitschies, 2011, Dissolution of Quetiapine ER tablets under bio-relevant stress conditions, ADMET, Monachium, Niemcy.
2. G. Garbacz, J. Mazgalski, S. Klein, W. Weitschies, 2011, Dissolution of pioglitazone 45 mg tablets under simulated fasting conditions of standard bioequivalence studies, CRS annual meeting, Washington, USA.
3. G. Garbacz, W. Weitschies, 2011, Dissolution test device simulating standard fasting conditions of bioequivalence studies, CRS annual meeting, Washington, USA.
4. D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, F. Eisenächer, S. Klein, W. Weitschies, 2011, An oral controlled release drug delivery system for liquid and semisolid drug formulations, CRS annual meeting, Washington, USA.
5. M. Koziol, G. Garbacz, W. Weitschies, 2012, Simulating Intragastric Velocity Profiles of Solid Oral Dosage Forms with the Fed Stomach Model (FSM), APV, Istanbul, Turcja.
6. D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, W. Weitschies, 2012, Dissolution media dependent susceptibility of amitriptyline 75 mg ER to biorelevant mechanical stresses, APV, Istanbul, Turcja.
7. G. Garbacz, M. Pöttsch, J. Mazgalski, W. Weitschies, 2012, Dissolution of Ranolazine ER tablets under standard and biorelevant test conditions, CRS annual meeting, Québec City, Kanada.

8. G. Garbacz, S. Klein, W. Weitschies, 2012, Dissolution of Ranolazine ER tablets under standard and biorelevant mechanical stress conditions, CRS annual meeting, Québec City, Kanada.
9. G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, S. Klein, W. Weitschies, 2012, Automated system for pH regulation and monitoring of hydrogen carbonate buffers, AAPS annual meeting, Chicago, USA.
10. G. Garbacz, D. Żakowiecki, J. Mazgalski, S. Klein, W. Weitschies, 2012, Evaluation of the dissolution behavior of Adefovir Dipivoxil 10 mg immediate release tablets (Hepsera®) under standard and biorelevant stress test conditions, AAPS annual meeting, Chicago, USA.
11. D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, W. Weitschies, 2012 Estimation of the mechanical robustness of Amitriptyline ER Tables using texture analyzer and biorelevant dissolution stress test device, AAPS annual meeting, Chicago, USA.
12. G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein, 2013, pHysio-grad® - a dynamic system for the simulation of physiological pH-gradients using hydrogen carbonate buffers, AAPS annual meeting, San-Antonio, USA.
13. G. Garbacz, M. Grube, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein, 2013, Measuring the pH in the diffusion boundary layer adjacent to the particle surface of a dissolving ionizable compound, AAPS annual meeting, San-Antonio, USA.
14. G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein, 2013, pHysio-stat® - an automated system for pH regulation and monitoring of biorelevant media based on Hydrogen Carbonate buffers, AAPS annual meeting, San-Antonio, USA.
15. G. Garbacz, D. Żakowiecki, W. Weitschies, 2013, Evaluation of the dissolution behavior of ESOmeprazole MUPS tablets under standard and biorelevant stress test conditions, AAPS annual meeting, San-Antonio, USA.
16. G. Garbacz, G. M. Rappen, M. Koziolok, W. Weitschies, 2014, Dissolution of mesalazine 800 mg MR tablets under standard conditions and conditions of bio-relevant stresses, APV world meeting, Lizbona, Portugalia.
17. G. Garbacz, B. Milanowski, A. Hejduk, J. Lulek, 2015, Dissolution of Niacin ER tablets under standard and Biorelevant test conditions, AAPS annual meeting, Orlando, USA.
18. G. Garbacz, B. Kołodziej, 2015, Super Smart Pill, - a novel drug delivery device for targeted therapy of the GUT, AAPS annual meeting, Orlando, USA.
19. B. Kołodziej, A. Deuter, D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, 2015, Modified Paddle Shaft for pH adjustment and monitoring in the USP apparatus 2, AAPS annual meeting, Denver, USA.
20. B. Kołodziej, A. Deuter, D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, 2015, Modified Paddle Shaft for pH adjustment and monitoring in the USP apparatus 2, AAPS annual meeting, Denver, USA.
21. B. Kołodziej, A. Deuter, D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, 2016, Adjustment and Monitoring of Hydrogen Carbonate Buffers in the USP Apparatus 2 Using Modified Paddle, AAPS annual meeting, Denver, USA.
22. R. Baguhl, D. Haznar-Garbacz, O. Fronczyk, H. Below, A. Deuter, G. Garbacz. 2016, Development of Novel System for Dissolution Testing of Cytostatic Drugs: Assessment of Contamination Risk and Material Performance, AAPS annual meeting, Denver, USA.
23. R. Baguhl, A. Deuter, K. Schmidt, O. Fronczyk, D. Haznar-Garbacz, H. Below, G. Garbacz, 2017, Disposable Test Devices for Dissolution Testing Of Cytostatic Drugs, APGI Kraków, Polska



24. D. Haznar-Garbacz, E. Kamińska, D. Żakowiecki, M. Lachmann, K. Kamiński, G. Garbacz, 2017, Novel Oral Modified Release System for Poorly Soluble Compound, Nifedipine: A Model BCS Class II Drug, AAPS annual meeting, Denver, USA.
25. R. Baguhl, D. Haznar-Garbacz, E. Maievskiy, G. Banach, M. Lachmann, G. Garbacz, 2018, Cyto Vessel – a novel device for contamination free dissolution testing, APV, Granada, Hiszpania.
26. E. Maievskiy, D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, G. Banach, 2018, BIDISSTED in Pharmacokinetics, Deterministic and statistical approach, APV, Granada, Hiszpania.
27. G.-M. Rappen, W. Weitschies, D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, 2018, Predictive dissolution test for immediate release tablets, UNGAP Meeting, Leuven, Belgia.
28. D. Haznar-Garbacz, K. Żurakowska, M. Bawiec, J. Paszkowska, B. Kołodziej, G. Garbacz, G. Banach, 2018, Modelowanie farmakokinetyczne in silico na podstawie testów dostępności farmaceutycznej, 2018, MKNOL, Warszawa, Polska.
29. K. Żurakowska, G. Banach, G. Garbacz, D. Haznar-Garbacz, 2018, Optymalizacja badania dostępności farmaceutycznej leku jako elementu oceny leków, MKNOL, Warszawa, Polska.
30. D. Haznar-Garbacz, R. Baguhl, J. Paszkowska, G. Garbacz, 2018, CytoVessel – a novel hermetic dissolution system for hazardous drugs, AAPS, Washington, USA.

#### C) Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

Brak udziału w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

#### D) Otrzymane nagrody i wyróżnienia inne niż wymienione w pkt II J

Brak nagród i wyróżnień innych niż wymienione w pkt II J

#### E) Udział w konsorcjach i sieciach badawczych

ORBIS (Open Research Biopharmaceutical Internships Support) w ramach Działań Marii Skłodowskiej-Curie (MSCA) Programu Ramowego Komisji Europejskiej Horyzont 2020, (H2020-MSCA-RISE-2017) nr . Rola w projekcie: lider pakietu roboczego WP3, konsorcjant.

UNGAP European Network on Understanding Gastrointestinal Absorption-related Processes (UNGAP) Inicjatywa Komisji Europejskiej CA16205, COST action, 2018 - 2023. Rola w projekcie: koordynator krajowy, konsorcjant.

F) Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych oraz we współpracy z przedsiębiorcami, innymi niż wymienione w pkt II - I

Projekt międzynarodowy realizowane przez podmioty gospodarcze na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej oraz Republiki Federalnej Niemiec:

EUROSTARS: Technology platform for bio-relevant dissolution tests of orally administrated drugs European Commission (EUREKA / DLR GmbH / NCBIR), E! 12102 PREDICT, 30.09.2018 - 31.08.2020. Projekt współrealizowany z Hexal AG, AutoSoft GmbH oraz PozLab. Rola w projekcie: lider projektu, kierownik zespołu, starszy badacz, konsorcjant.

G) Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

European Journal of Pharmaceutical Science, 2015 -2019, Elsevier, członek rady naukowej (editorial board).

H) Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

1. American Association of Pharmaceutical Scientists, AAPS, 2012 - 2018, członek grup eksperckich Dissolution i Preformulation

2. Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik, APV, 2007 - 2017, członek

I) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki

Prowadzenie cyklu seminariów temat zapewnienie jakości i produkcji postaci leku "Qualitätssicherung i.d. Herstellung von AM (Kurs. Nr. 5063221)" dla studentów 6 i 7 semestru farmacji na wydziale matematyczno-przyrodniczym przy Uniwersytecie w Greifswaldzie. Kurs odbywał się w semestrze letnim 2013 r.

W latach 2016 - 2018 opieka naukowa nad 3 stażami studenckimi realizowanymi przez Annalena Schumacher, Christine Henschel oraz Marcus Effenberg w toku studiów Biochemii Uniwersytecie w Greifswaldzie

J) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Brak opieki naukowej nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

## K) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego

Pełniłem funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim Pana Mirko Koziolka w latach 2010 - 2014, tytuł rozprawy "Prediction of Intra-gastric Food Effects: Investigation of Drug Release and Gastric Transit of Solid Oral Dosage Forms in the Fed Stomach (Vorhersage von intragastralen Nahrungsmittelleffekten: Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung und Magenpassage fester oraler Arzneiformen)", urn:nbn:de:gbv:9-002049-9, University of Greifswald, Felix Hausdorff Straße 3a, 17489 Greifswald. Praca obroniona w roku 2014, ocena: suma cum laude.

## L) Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

2004-2005 - praca dyplomowa na kierunku studiów Farmacja w Zakładzie Biofarmacji i Technologii Farmaceutycznej Uniwersytetu w Greifswaldzie, Niemcy

2005-2010 - praca w charakterze asystenta i przygotowanie rozprawy doktorskiej na kierunku studiów Farmacja w Zakładzie Biofarmacji i Technologii Farmaceutycznej przy uniwersytecie w Greifswaldzie, Niemcy

2010-2012 - PostDoc w zakładzie Biofarmacji i Technologii Farmaceutycznej przy Uniwersytecie w Greifswaldzie, Niemcy

## M) Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie

W ramach działalności naukowo badawczej prowadzonej przez Physiolution GmbH oraz Physiolution Polska sp. z o. o. od 2010 r. wykonałem:

- 670 ekspertyz i badań dot. przedklinicznej oceny charakterystyki preparatów o modyfikowanym uwalnianiu
- 150 ekspertyz dot. i badania celem przedklinicznej oceny charakterystyki preparatów o natychmiastowym uwalnianiu
- opracowałem 6 produktów dedykowanych do analizy farmaceutycznej i przedklinicznej oceny stałych doustnych postaci leku
- opracowanie i wdrożenie technologii wytwarzania 5 doustnych preparatów zaw. białkowe substancje miejscowo działające i jednego produktu generycznego o modyfikowanym uwalnianiu
- opracowanie bio-predykcyjnych modeli opisujących farmakokinetykę wybranych substancji leczniczych w warunkach badań klinicznych i terapeutycznych

## N) Udział w zespołach eksperckich i konkursowych

Brak udziału w zespołach eksperckich i konkursowych.

## O) Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych

Brak recenzowania projektów międzynarodowych i krajowych.

## P) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

European Journal of Pharmaceutical Sciences, Elsevier, przygotowanie 40 recenzji manuskryptów w latach 2013 - 2019.

Review Number	Manuscript Number	Article Type	Article Title	Status Date	Date Reviewer Agreed	Corr. Author
1	EJPS-D-19-00054	Research Paper	Star copolymers as a self-nano-emulsifying drug delivery systems for oral co-delivery of tamoxifen and quercetin: characterization, Formulation, in-vitro and in-vivo antitumor evaluation	02/02/2019	15/01/2019	Mozhgan Aghajanzadeh
2	EJPS-D-18-00890	Research Paper	Risk of false conformity decisions when measurement results are metrologically correlated - A case study applied to regulatory and third-party laboratories	20/09/2018	18/07/2018	Felipe Rebello Lourenco, Ph.D.
3	EJPS-D-18-00181	Research Paper	Determination of the dissolution profile and bioaccessibility of Ketosteril® by using an advanced gastrointestinal in vitro model	27/06/2018	25/02/2018	Edmundo Brito de la Fuente
4	EJPS-D-17-01542	Research Paper	Bioadhesive nanoparticles as strategy to improve the treatment of yeast infections in oral mucosa: in vitro and ex-vivo studies	20/02/2018	30/11/2017	Catarina P Reis, PhD
5	EJPS-D-17-01565	Research Paper	Improving sustained drug delivery from ophthalmic lens materials through the control of temperature and time of loading.	12/02/2018	30/11/2017	Benilde Saramago, Ph D
6	EJPS-D-17-00918R1	Research Paper	Physicochemical pharmacokinetics as an optimization tool for generic development: a case study	11/10/2017	19/09/2017	Stefan Horkovics-Kovats, Ph.D.
7	EJPS-D-17-00918	Research Paper	Physicochemical pharmacokinetics as an optimization tool for generic development: a case study	11/10/2017	18/07/2017	Stefan Horkovics-Kovats, Ph.D.

8	EJPS-D-17-01036	Research Paper	The stability study of levofloxacin in commonly used infusions with an identification of a degradation product	23/08/2017	01/08/2017	Andrzej Czyrski, PhD
9	EJPS-D-17-00473	Research Paper	Equilibrium solubility measurement of compounds with low dissolution rate by Higuchi's Facilitated Dissolution Method. A validation study	30/05/2017	03/05/2017	Krisztina Takács-Novák, D.Sc.
10	EJPS-D-16-01462R1	Research Paper	The impact of supersaturation level for oral absorption of BCS class Iib drugs, dipyridamole and ketoconazole, using in vivo predictive dissolution system: Gastrointestinal Simulator (GIS)	28/02/2017	01/02/2017	Yasuhiro Tsume
11	EJPS-D-17-00207	Research Paper	In vitro disintegration and dissolution studies for the investigation of safe mixing of solid oral medicines with food to overcome swallowing problems	11/06/2017	21/02/2017	Kim Notenboom, Msc
12	EJPS-D-16-01462	Research Paper	The impact of supersaturation level for oral absorption of BCS class Iib drugs, dipyridamole and ketoconazole, using in vivo predictive dissolution system: Gastrointestinal Simulator (GIS)	28/02/2017	16/12/2016	Yasuhiro Tsume
13	EJPS-D-16-01056R1	Research Paper	Food Effect: The Combined Effect of Media pH and Viscosity on the Gastrointestinal Absorption of Ciprofloxacin Tablet	24/01/2017	29/12/2016	ASMA RADWAN
14	EJPS-D-16-01226	Research Paper	Patient-specific evaluation of regional airway dornase alfa concentration levels in a cohort of patients with cystic fibrosis using Computational Fluid Dynamics	31/12/2016	22/11/2016	Harm Tiddens, MD, PhD
15	EJPS-D-16-01475	Research Paper	Formulation and evaluation of chronotherapeutic dosage form of lornoxicam	30/12/2016	10/12/2016	HN Shiva kumar
16	EJPS-D-16-01056	Research Paper	Food Effect: The Combined Effect of Media pH and Viscosity on the Gastrointestinal Absorption of Ciprofloxacin Tablet	24/01/2017	06/09/2016	ASMA RADWAN
17	EJPS-D-16-00929	Review Article	The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behaviour	30/08/2016	04/08/2016	Patrick Augustijns, PhD
18	EJPS-D-16-00725	Research Paper	In vitro dissolution method fitted to in vivo absorption profile of rivaroxaban instant-release tablets applying in silico modelling	03/08/2016	30/06/2016	Nathalie Ribeiro Wingert, Ph.D.

19	EJPS-D-16-00298R1	Research Paper	Selection of a discriminant and biorelevant in vitro dissolution test for the development of fenofibrate self-emulsifying lipid-based formulations	28/04/2016	28/04/2016	Aude Pestieau
20	EJPS-D-16-00298	Research Paper	Selection of a discriminant and biorelevant in vitro dissolution test for the development of fenofibrate self-emulsifying lipid-based formulations	28/04/2016	10/03/2016	Aude Pestieau
21	EJPS-D-16-00324	Review Article	Use of physiologically relevant biopharmaceutics tools within the pharmaceutical industry and in regulatory sciences: where are we now and what are the gaps?	05/06/2016	19/03/2016	Talia Flanagan, PhD
22	EJPS-D-15-00793R1	SI: Industrial Pharmaceutics	Analytical Advances in Pharmaceutical Impurity Profiling	05/12/2015	21/11/2015	Rene Holm, Ph.D
23	EJPS-D-15-00838R1	Research Paper	An in vitro biorelevant gastrointestinal transfer (BioGIT) system for forecasting concentrations in the fasted upper small intestine: Design, implementation, and evaluation	14/11/2015	13/10/2015	Mira Symillides, PhD
24	EJPS-D-15-00861	Research Paper	Permeability and Disintegration Process in Early Dissolution Profiles of Immediate Release Tablets	27/09/2015	07/09/2015	JASBIR SINGH
25	EJPS-D-15-00838	Research Paper	An in vitro biorelevant gastrointestinal transfer (BioGIT) system for forecasting concentrations in the fasted upper small intestine: Design, implementation, and evaluation	14/11/2015	03/09/2015	Mira Symillides, PhD
26	EJPS-D-15-00689	Research Paper	Coning phenomena under laminar flow	14/08/2015	25/07/2015	Kiyohiko Sugano
27	EJPS-D-15-00341R1	Research Paper	A (polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer) - dispersed sustained-release tablet for imperialine to simultaneously prolong the drug release and improve the oral bioavailability	29/08/2015	28/07/2015	Zhirong Zhang, Ph.D
28	EJPS-D-15-00530	Research Paper	Population data analysis of dissolution time profiles: assessment of physicochemical properties of the drug, drug particles and the pharmaceutical formulation.	24/07/2015	15/06/2015	Stefan Horkovics-Kovats, Ph.D.

29	EJPS-D-15-00341	Research Paper	A (polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer) - dispersed sustained-release tablet for imperialine to simultaneously prolong the drug release and improve the oral bioavailability	29/08/2015	15/05/2015	Zhirong Zhang, Ph.D
30	EJPS-D-15-00017R1	SI: CESPT 2014	In vitro - in vivo - in silico approach in biopharmaceutical characterization of ibuprofen IR and SR tablets	02/04/2015	20/03/2015	Sofija Beloica
31	EJPS-D-15-00077R2	Research Paper	A novel dissolution method for evaluation of polysaccharide based colon specific delivery systems: a suitable alternative to animal sacrifice	21/03/2015	20/03/2015	monica gulati, PhD.
32	EJPS-D-15-00077R1	Research Paper	A novel dissolution method for evaluation of polysaccharide based colon specific delivery systems: a suitable alternative to animal sacrifice	21/03/2015	12/03/2015	monica gulati, PhD.
33	EJPS-D-15-00077	Research Paper	A novel dissolution method for evaluation of polysaccharide based colon specific delivery systems: a suitable alternative to animal sacrifice	21/03/2015	11/02/2015	monica gulati, PhD.
34	EJPS-D-15-00017	SI: CESPT 2014	In vitro - in vivo - in silico approach in biopharmaceutical characterization of ibuprofen IR and SR tablets	02/04/2015	09/01/2015	Sofija Beloica
35	EJPS-D-14-00490R1	Research Paper	Minimum rotation speed to prevent coning phenomena in compendium paddle dissolution apparatus	10/09/2014	04/09/2014	Kiyohiko Sugano
36	EJPS-D-14-00490	Research Paper	Minimum rotation speed to prevent coning phenomena in compendium paddle dissolution apparatus	10/09/2014	27/06/2014	Kiyohiko Sugano
37	EJPS-D-13-00847R1	Research Paper	Floating gastroretentive drug delivery systems: comparison of experimental and simulated dissolution profiles and floatation behavior	12/03/2014	26/01/2014	Jörg Huwyler, Prof
38	EJPS-D-14-00087	Research Paper	Prediction of the in vivo performance of enteric coated pellets in the fasted state under selected biorelevant dissolution conditions	10/05/2014	01/02/2014	Marija Bogataj
39	EJPS-D-13-00847	Research Paper	Floating gastroretentive drug delivery systems: comparison of experimental and simulated dissolution profiles and floatation behavior	12/03/2014	02/11/2013	Jörg Huwyler, Prof

40	EJPS-D-13-00735	Research Paper	Fabricating a time-burst-release nifedipine preparations via hot-melt extrusion (HME) and compression-coated technology	09/10/2013	10/09/2013	Weisan Pan, Ph.D.
----	-----------------	----------------	---	------------	------------	-------------------

## Q) Inne osiągnięcia, nie wymienione w pkt III A – III P

1. Komercjalizacja wyników prac badawczo-rozwojowych poprzez założenie firmy Physiolution GmbH, 2009. Firma zajmuje się przedkliniczną oceną stałych doustnych postaci leku z użyciem autorskich, innowacyjnych modeli testowych, współzałożyciel, prezes zarządu, od 2016 r właściciel. Utworzenie 12 miejsc pracy w Greifswald, Niemcy.

2. Rozszerzenie zakresu kompetencji i komercjalizacja wyników prac badawczo-rozwojowych poprzez założenie firmy Physiolution Polska sp. z o.o., 2017. Firma specjalizuje się w analizie farmaceutycznej i rozwoju narzędzi informatycznych i obliczeniowych dla farmacji. Współzałożyciel, prezes zarządu, utworzenie 6 miejsc pracy we Wrocławiu, Polska.

3. Aktywny udział w charakterze wystawcy w licznych międzynarodowych konferencjach i targach:

- Analytica 2012 Monachium, Niemcy,
- APV 2014 Lisbona, Portugalia,
- Medica 2015 Dusseldorf, Niemcy,
- Interphex Tokio 2015 Japonia,
- Interphex Tokio 2016 Japonia,
- Interphex Tokio 2017 Japonia,
- Interphex Osaka 2016 Japonia,
- PhysChem Forum, Osaka 2016, Japonia,
- Interphex Osaka 2017 Japonia,
- AAPS annual meeting 2013 San Antonio USA,
- AAPS annual meeting 2014, San Diego USA,
- AAPS annual meeting 2015, Orlando, USA,
- AAPS annual meeting 2016, Denver, USA.

4. Aktywny udział w konferencji GAIN (German Academic International Network) w charakterze prelegenta i współorganizatora warsztatów dla młodych naukowców, 2017, na zaproszenie Federalnego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego Republiki Federalnej Niemiec.

5. Wprowadzenie do obrotu, stały rozwój i utrzymanie na rynku 4 specjalistycznych, autorskich produktów do analizy farmaceutycznej (pHysio-grad, pHysio-stat, modified paddle, CytoVessel) oraz unikalnego sprzętu wykorzystywanego do usług eksperckich (Bio-relevant Dissolution Stress Test Device type 1 and Bio-relevant Dissolution Stress Test Device type 2).



## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

### 5.1. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Po podjęciu pracy w 2005 roku w zakładzie Biofarmacji i Technologii Postaci Leku, Fakultet Matematyczno-Przyrodniczy, Wydział Farmaceutyczny, na Uniwersytecie w Greifswaldzie, rozpocząłem badania, których wyniki weszły w skład rozprawy doktorskiej: „Budowa urządzenia testowego do symulacji czynników mechanicznych pasażu żołądkowo-jelitowego stałych doustnych postaci leku - “Bio-relevant Dissolution Stress Test Device”. Prace prowadzone były w oparciu o liczne projekty przemysłowe realizowane z niemieckimi i międzynarodowymi firmami farmaceutycznymi, a także w ramach projektów publicznych (InoProfile, BMBF - Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, 2006-2012). Wyniki prac konstrukcyjnych i badawczych doprowadziły do opracowania innowacyjnej metodologii badań stałych doustnych postaci leku i zostały opisane w 6 oryginalnych artykułach badawczych:

1. G. Garbacz, R.S. Wedemeyer, S. Nagel, T. Giessmann, H. Mönnikes, C.G. Wilson, W. Siegmund, W. Weitschies, Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics in vivo physical stresses. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 70 (2008) 421–428.
2. G. Garbacz, H. Blume, W. Weitschies, Investigation of the dissolution characteristics of six different nifedipine 20 mg extended release tablets using USP apparatus 2 and a novel dissolution test apparatus that mimics in vivo physical stress. *Dissolution Technologies*, 16 (2009) 7–11.
3. G. Garbacz, U. Adam, B. Schug, H. Blume, W. Weitschies, Nifedipin-Retardtabletten mit unterschiedlicher Galenik. *Deutsche Apotheker Zeitung* 27 (2009) 70–77.
4. M. Anschütz, G. Garbacz, O. Kosch, F. Donath, J. Wiedmann, W. Hoeckh, L. Trahms, B. Schug, W. Weitschies and H. Blume, Characterization of the behavior of alginate based microcapsules in vitro and in vivo. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 47 (2009):556–563.
5. G. Garbacz, B. Golke, R.-S. Wedemeyer, M. Sjöberg, E. Söderlind, B. Abrahamsson, W. Weitschies, Comparison of dissolution profiles obtained for nifedipine extended release once daily tablets using different dissolution test apparatuses. *Eur. J. Pharm. Sci.* 38 (2009) 147–155.
6. Garbacz, W. Weitschies, Investigation of dissolution characteristics of four diclofenac sodium extended release tablets using USP apparatus 2 and novel biorelevant dissolution stress test device. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 36 (2010) 518-530.

Ponadto opracowana metodyka badań oraz modele testowe zostały skomercjalizowane przez założoną w 2009 r. firmę Physiolution GmbH, której byłem współzałożycielem, a obecnie jestem właścicielem i prezesem.

Zestawienie dorobku naukowego opracowanego przed doktoratem

	liczba prac	punktacja IF	punktacja KBN/ MNiSW
prace oryginalne	6	9,354	100
prace pozostałe	-	-	-
<b>razem</b>	<b>6</b>	<b>9,354</b>	<b>100</b>

## 5.2. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora równoległe do badań przedstawionych w ramach rozprawy habilitacyjnej współuczestniczyłem (A-B) / współuczestniczącą (C-E) także w badaniach prowadzonych w następujących obszarach:

- A) Opracowanie Innowacyjnych postaci leku, których kinetyka uwalniania jest regulowana przez prędkość wytwarzania lub prężność gazu.
- B) Stabilizacja postaci amorficznej wybranych aktywnych substancji farmaceutycznych i oceny ich rozpuszczalności i kinetyki uwalniania.
- C) Opracowanie aparatów do przedklinicznej oceny stałych doustnych postaci leku oraz leków gastroretencyjnych w symulowanych warunkach postprandialnych.
- D) Charakteryzacja pasażu żołądkowo-jelitowego w warunkach na czczo i po posiłku z użyciem kapsułek telemetrycznych i technik obrazowania.
- E) Opracowanie innowacyjnych stałych doustnych postaci leku i metod ich oceny.

A) Opracowanie Innowacyjnych postaci leku, których kinetyka uwalniania jest regulowana przez prędkość wytwarzania lub prężność gazu.

W badaniach tych zostały opracowane innowacyjne nośniki leków umożliwiające uwalnianie płynnych lub półstałych formuacji substancji leczniczych. Jako mechanizm kontrolujący uwalnianie użyta została kinetyka wytwarzania gazu przez mikroorganizmy (drożdże) lub ciśnienie generowane przez prężność par cieczy niskowrzących takich jak np. izopentan.

W przypadku użycia drożdży postać leku zawierała rezerwuar substancji czynnej oraz cukier a wytwarzanie gazu i tym samym uwalnianie substancji czynnej inicjowane było przez kontakt z wodą lub wniknięcie symulowanych mediów jelitowych do postaci leku. W wyniku prac wytworzono i scharakteryzowano liczne warianty nośników leku które zostały objęte ochroną patentową w dokumencie wymienionym w punkcie III B 1.

Zastosowania niskowrzących cieczy jako propelentów w warunkach aplikacji zapewnia uzyskanie stałego nadciśnienia wewnątrz postaci leku, a tym samym umożliwia kontrolowane uwalnianie ciekłych i półstałych formuacji. Jako modelowe propelenty zastosowany został izopentan i jego mieszaniny z innymi węglowodorami alifatycznymi o temperaturze wrzenia < 37 C i pożądanej prężności par. Jako formuacje substancji aktywnej stosowane były roztwory lub żele lub piany o ściśle zdefiniowanej lepkości. W wyniku prac skonstruowano innowacyjne nośniki o wymiarach kapsułek wielkości 000 zaopatrzonych w kapilarę o ściśle zdefiniowanej średnicy i długości. Uzyskiwana kinetyka uwalniania była wypadkowa prężności par, lepkości formuacji oraz średnicy i długości kapilary.

Wynikiem prac było wytworzenie i scharakteryzowano licznych wariantów nośników leku które zostały objęte ochroną patentową w dokumencie wymienionym w punkcie III B 2 oraz stały się przedmiotem prac badawczych wymienionych w punkcie II A 1, 2 oraz 21.

## B) Stabilizacja postaci amorficznej wybranych aktywnych substancji farmaceutycznych i oceny ich rozpuszczalności i kinetyki uwalniania.

Prace miały na celu amorfizację i przygotowanie rozproszeń stałych z użyciem modelowych leków i acetylowych pochodnych cukrów. Celem prac była poprawa rozpuszczalności substancji czynnych, uzyskiwanej kinetyki rozpuszczania i zapewnienia stabilności postaci amorficznej trudno rozpuszczalnych substancji farmaceutycznych. Badania prowadzono nad modelowymi substancjami trudno rozpuszczalnymi: itraconazolem, posakonazolem oraz nifedypiną, a jako acetylowane cukry zastosowano acetylowaną sacharozę oraz acetylowaną maltozę. W przypadku itraconazolu i posaconazolu substancje poddawano amorfizacji poprzez kriomielenie, odparowywanie rozpuszczalnika a także poprzez stapianie z wybranymi acetylowanymi cukrami i tworzenie rozproszeń stałych. Wyniki badań wskazują ponad wszelką wątpliwość że zastosowane pochodne cukrowe tworzą z wybranymi substancjami rozproszenia stałe, w których substancja farmaceutycznie czynna istnieje w postaci amorficznej. Rozproszenia te charakteryzują się niewielką dynamiką molekularną, niską sorpcją wody, brakiem wrażliwości na wpływ standardowych warunków składowania i długoterminową stabilnością postaci amorficznej substancji czynnej.

Potencjalna przydatność rozproszeń stałych jako nośników leków była przedmiotem pracy wykonanej dla nifedypiny. Celem prac było uzyskanie rozproszeń stałych amorficznej nifedypiny i przygotowanie na ich podstawie postaci leku o kinetyce rozpuszczania zbliżonej do produktu komercyjnego ADALAT OROS. W pracy wykazano że uzyskane rozproszenia stałe są użyteczne do celów formulacyjnych. Kinetyka uwalniania substancji aktywnej z uzyskanych postaci leku może być w prosty sposób modyfikowana poprzez zmianę stosunku objętości do powierzchni kontaktu z fazą ciekłą (mediami w testach dostępności farmaceutycznej), stężeniem substancji czynnej w nośniku oraz rozpuszczalnością zastosowanej pochodnej cukrowej. Uzyskane preparaty cechowały się brakiem wrażliwości na symulowane zmienne warunki fizyko-chemiczne i oddziaływanie mechaniczne o intensywności fizjologicznej. W toku pracy w prosty sposób uzyskano postacie leku o charakterystyce uwalniania podobnej do ADALAT OROS.

Wynikiem prac było wytworzenie i scharakteryzowano licznych wariantów nośników leku które stały się przedmiotem prac badawczych wymienionych w punkcie II A 7, 8 oraz 19.

## C) Opracowanie aparatów do przedklinicznej oceny stałych doustnych postaci leku oraz leków gastroretencyjnych w symulowanych warunkach postprandialnych.

Przedmiotem prowadzonych prac było rozpoznanie warunków fizjologicznych na podstawie danych literaturowych i opracowanie nowych rodzajów aparatów do symulacji fizjologii przewodu pokarmowego w warunkach po posiłku ze szczególnym uwzględnieniem biorównoważnej symulacji czynników mechanicznych takich, jak ruch i ciśnienie generowane przez motorykę przewodu pokarmowego. Ponadto w konstrukcji aparatów umożliwiono symulację zmiennych warunków fizyko-chemicznych takich jak pH, skład ilościowy i jakościowy mediów do uwalniania oraz ich przepływy i objętości charakterystyczne dla górnego odcinka przewodu pokarmowego. Pierwszym z opracowanych aparatów był tzw Fed Stomach Model dedykowany do symulacji stanu postprandialnego w żołądku i dwunastnicy. Aparat stosowany jest do przedklinicznej oceny stałych doustnych postaci leku dawkowanych w warunkach po posiłku.

Kolejny z opracowanych aparatów dedykowany jest badaniu gastroretencyjnych postaci leku jako szczególnej formy preparatów o modyfikowanym uwalnianiu. W przypadku formułacji gastroretencyjnych uzyskanie pożądanej charakterystyki farmakokinetycznej między przedziałami dawkowania zależne jest zarówno od umiejscowienia postaci leku w żołądku t. j. zapewnienia gastroretencji, jak i od charakterystyki uwalniania w zmiennych warunkach w nim panujących. Celem umożliwienia bio-predykcyjnego badania formułacji gastroretencyjnych opracowaliśmy model testowy, który ze szczególnym uwzględnieniem symuluje dynamikę ruchu trzonu, jamy i kanału odźwiernika żołądka (antropyloric region). Aparat przeznaczony jest wyłącznie do oceny właściwości gastroretencyjnych formułacji oraz systemów terapeutycznych a jego zastosowanie umożliwia racjonalny, zorientowany na fizjologię rozwój gastroretencyjnych postaci leku oraz testowanie nowych sposobów osiągania gastroretencji.

Wynikiem prac było wytworzenie dwóch innowacyjnych modeli testowych, wykonanie badań na licznych handlowych i innowacyjnych preparatach o modyfikowanym uwalnianiu w tym na preparatach gastroretencyjnych. Wyniki prowadzonych prac teoretycznych i badawczych stały się przedmiotem artykułów wymienionych w punkcie II A 1, 5, 6, 10, oraz 19.

#### D) Charakteryzacja warunków pasażu żołądkowo-jelitowego w warunkach na czczo i po posiłku z użyciem kapsułek telemetrycznych oraz obrazowaniem MRI.

Badania z użyciem kapsułek telemetrycznych IntelliCap zostały przeprowadzone w celu dokonania pomiaru profili pH o dużej rozdzielczości czasowej. Przedmiotem badań było dostarczenie informacji o wartościach i zmienności pH oraz temperatury na jakie napotykają postacie leku po aplikacji w warunkach na czczo definiowanych przez wytyczne dotyczące badań biorównoważności produktów leczniczych. W prowadzonych pracach na podstawie parametru pH wyznaczono czasy pasażu przez poszczególne odcinki przewodu pokarmowego oraz szczegółowo opisano profile pH oddziałujące na kapsułkę telemetryczną. W toku analizy zebranych danych wygenerowano modelowe profile pH opisujące maksymalne, minimalne i średnie wartości parametru pH i dynamiki jego zmian podczas pasażu żołądkowo-jelitowego w badanej populacji pacjentów. Profile te stosowane są obecnie

przez nas do symulacji warunków jelitowych z użyciem buforów wodorowęglanowych stosowanych do przedklinicznej charakteryzacji preparatów dojelitowych.

Badania prowadzone z zastosowaniem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego wykonano w warunkach postprandialnych po przyjęciu standardowego posiłku rekomendowanego do badań klinicznych (high fat american breakfast) lub roztworu glukozy, fruktozy oraz soku owocowego. Celem prac prowadzonych z użyciem standardowego posiłku było określenie kinetyki opróżniania żołądka, określenie konsystencji i zawartości tłuszczu w treści żołądkowej oraz określenie drogi i kinetyki opróżniania wody przyjętej po posiłku. W badaniach potwierdzono nierównomierną konsystencję treści żołądkowej oraz zwiększoną zawartość tłuszczu w okolicach wpustu i dna żołądka. Ponadto w badaniach wykazano szybkie opróżnienie wody (240 mL) przyjętej 30 min po posiłku zachodzące dzięki mechanizmowi określonemu jako Stomach Road lub Magenstrasse.

W badaniach prowadzonych z użyciem roztworów wybranych cukrów określono ich wpływ na objętość i szybkość absorpcji wody w przewodzie pokarmowym. W badaniach wykazano szybką i całkowitą absorpcję wody oraz roztworów glukozy. W przypadku roztworów fruktozy zaobserwowano znaczny wzrost objętości płynów w przewodzie pokarmowym i powolną absorpcję wody. W przypadku soków owocowych wynik badań był bardzo zależny od zawartości i składu jakościowego cukrów. Podobnie jak w przypadku roztworów modelowych objętość wody w przewodzie pokarmowym była zależna od ilości fruktozy w przyjmowanym soku. Wyniki badań jednoznacznie wskazują na wpływ składu jakościowego przyjmowanych napojów na dostępność płynów w przewodzie pokarmowym i wskazują tym samym na konieczność standaryzacji jakościowej i ilościowej napojów przyjmowanych w badaniach farmakokinetycznych leków doustnych.

Rezultatem stały się przedmiotem prac badawczych wymienionych w punkcie II A 13, 16 oraz 17.

## E) Opracowanie innowacyjnych stałych doustnych postaci leku i metod ich oceny.

Wykonane badania miały na celu opracowanie innowacyjnych stałych doustnych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu takich jak:

- preparaty gastroretencyjne otoczkowane
- preparaty do celowanej terapii jelita grubego z innowacyjnymi otoczkami polimerowymi
- kapsułki uwalniające substancję leczniczą pod wpływem nacisku generowanego przez motorykę przewodu pokarmowego.

W ramach prowadzonych prac opracowano nowatorskie rozwiązania testowe do oceny jakości i wytrzymałości otoczek innowacyjnych systemów gastroretencyjnych. Ponadto przygotowano i scharakteryzowano innowacyjne gastroretencyjne tabletki flotacyjne oraz produkty rynkowe z metforminą. W ramach prac nad otoczkami do preparatów dojelitowych opracowano i scharakteryzowano otoczki chitozanowe i wytworzono tabletki o modyfikowanym uwalnianiu z modelowym lekiem diklofenakiem sodowym. Ponadto

opracowano bioreaktor do kultury bakterii jelitowych i symulacji aktywności metabolicznej jelita grubego i badania dostępności farmaceutycznej substancji czynnej z wytworzonych tabletek. Analiza wytworzonych tabletek została wykonana użyciem opracowanego bioreaktora, bio-równoważnych procedur testowych Dissolution Stress Test Device, jak i standardowych metod uwalniania, potwierdziła ona skuteczność i niezawodność zasady działania formułacji. W ramach prac nad postaciami leku, których uwalnianie inicjowane za pomocą ciśnienia wywieranego przez mięśniówkę przewodu pokarmowego opracowano innowacyjne kapsułki, których nierozpuszczalne korpusy ulegają rozpadowi po przyłożeniu odpowiedniej siły i tym samym uwalniają ciekłą lub półpłynną formułację zawierającą substancję czynną. Receptura kapsułek oparta na tłuszczach twardych umożliwia precyzyjną regulację wytrzymałości mechanicznej oraz uzyskanie niemalże natychmiastowego i całkowitego uwolnienia substancji czynnej wskutek działania odpowiedniej siły nacisku, jak ma to miejsce podczas opróżniania żołądka lub pasażu przez zastawkę jelitową. Zasada działania formułacji jak i jej powtarzalność zostały potwierdzone w badaniach uwalniania wykonanych z użyciem Bio-relevant Dissolution Stress Test Device oraz tekstuometrii. Tym samym opracowane kapsułki są potencjalnie interesującym nośnikiem, umożliwiającym efektywne dostarczanie leków do początkowego odcinka (pierwszych centymetrów) dwunastnicy lub do wstępującego jelita grubego.

Wyniki prowadzonych prac teoretycznych i badawczych stały się przedmiotem artykułów wymienionych w punkcie II A 4, 9, 11, 12, oraz 14.

#### Zestawienie dorobku naukowego opracowane po doktoracie

	liczba prac	punktacja IF	punktacja KBN/MNiSW
<b>Razem, w tym jako</b>	25	88,145	860
jedyny autor	-	-	-
pierwszy, drugi autor	12	39,783	390
ostatni autor (nie dotyczy prac dwuautorskich)	1	1,954	25
autor korespondencyjny	6	16,806	185



Podpisano: dr Grzegorz Garbacz

# Autoreferat w języku angielskim

## DEVELOPMENT OF INNOVATIVE METHODS FOR BIOPHARMACEUTICAL CHARACTERIZATION OF SOLID ORAL DOSAGE FORMS

### Contents

1. Name, surname: Grzegorz Garbacz.....	65
2. Diplomas and education .....	65
3. Information about previous and current employment.....	65
4. List of published scientific works or creative professional work and information on didactic achievements, scientific cooperation and popularization of science.....	66
I List of publications constituting a scientific achievement referred to in art. 16 sec. 2 acts. ...	66
A) Title of scientific achievement:.....	66
B) Publications included in the scientific achievement:.....	66
II. Discussion of the scientific goals of the results achieved.....	69
1. Physiological conditions for preclinical characterization of solid oral dosage forms .....	69
Examples of the use of the Biorelevant Dissolution Stress Test Device .....	72
Modification of the Biorelevant Dissolution Stress Test Device to examine immediate release formulations.....	73
Simulation of intestinal conditions using hydrogen carbonate buffers.....	80
5. Summary .....	89
References .....	90
III. List of other (not included in the achievement mentioned in point I) published scientific papers and indicators of scientific achievements .....	95
A) Scientific publications in journals in the Journal Citation Reports (JCR) database .....	95
B) International and national patents granted .....	99
C) Inventions and utility and industrial designs that have obtained protection and have been issued at international or national exhibitions or fairs.....	100
D) Monographs, scientific publications in international or national magazines other than those in the database referred to in point II A:.....	100
E) Collective studies, catalogs of collections, documentation of research works, expert opinions, works and artistic works .....	100
F) Total impact factor according to the Journal Citation Reports (JCR), according to the year of publication .....	100
G) Number of publications cited according to the Web of Science (WoS) database .....	100
H) Hirsch index according to the Web of Science database (WoS).....	101
I) Managing international and national research projects and participation in such projects.....	101



J) International and national awards for scientific or artistic activity .....	102
K) Presentation of papers at international and national thematic conferences.....	102
III. Didactic and popularizing achievements as well as information about the international cooperation of the postdoctoral student .....	103
A) Participation in European programs and other international and national programs ..	103
B) Active participation in international and national scientific conferences. ....	103
C) Participation in the organizational committees of international and national scientific conferences .....	105
D) Received awards and distinctions other than those mentioned in point II J .....	105
E) Participation in consortia and research networks.....	105
F) Project management carried out in cooperation with scientists from other Polish and foreign centers and in cooperation with entrepreneurs other than those mentioned in point II - I .....	106
G) Participation in editorial committees and scientific councils of magazines .....	106
H) Membership in international and national organizations and scientific societies .....	106
I) Didactic achievements and in the field of popularization of science or art .....	106
J) Scientific care for students and physicians in the course of specialization .....	107
K) Scientific supervision over doctoral students as a scientific supervisor or auxiliary promoter .....	107
L) Internships at foreign and national academic or academic centers .....	107
M) Expertises or other studies performed on order.....	107
N) Participation in expert and competition teams .....	108
O) Reviewing international and national projects .....	108
P) Reviewing publications in international and national magazines .....	108
Q) Other achievements, not listed in points III A to III P .....	112
5. Discussion of other scientific and research achievements .....	113
5.1. Scientific and research activity before obtaining the doctoral degree.....	113
5.2. Scientific and research activity after obtaining the doctoral degree.....	114
A) Developing innovative forms of the drug whose release kinetics are regulated by the speed of production or the gas pressure. ....	114
B) Stabilization of the amorphous form of selected active pharmaceutical substances and evaluation of their solubility and release kinetics. ....	115
C) Development of apparatus for preclinical evaluation of solid oral dosage forms and gastroretic drugs in simulated postprandial conditions.....	115
D) Characterization of gastrointestinal passage conditions under fasting and postprandary conditions using telemetry capsules and MRI imaging. ....	116
E) Development of innovative solid oral dosage forms and methods for their characterization.....	117

# 1. Name, surname: Grzegorz Garbacz

## 2. Diplomas and education

2004 Master's thesis Medical Academy of the Silesian Piasts in Wrocław, Faculty of Pharmacy, specialty Pharmaceutical Pharmacy, Master's thesis: "The influence of the drying conditions on the properties of soft gelatin capsules with hydrophilic and lipophilic fillings" Supervisor: prof. dr hab. J.Pluta, Chair and Department of Dosage form Technology, Wrocław, Poland.

2005 Obtaining the title of a diploma pharmacist (Dipl. Pharmazeut), University of Greifswald, Faculty of Mathematics and Life Sciences, Faculty of Pharmacy, Department of Biopharmacy and Pharmaceutical Technology, Master's thesis: "Simulation of selected aspects of the gastrointestinal tract" Supervisor: prof. Dr. Werner Weitschies.

2010 License to practice as a pharmacist - District Chamber of Pharmacists in Schwerin, Mecklenburg and Vorpommern, Germany

2010 Ph.D. in Pharmaceutical Sciences (Dr. Rer. Nat.), University of Greifswald, Faculty of Mathematics and Life Sciences, Faculty of Pharmacy, Department of Biopharmacy and Dosage form Technology, PhD thesis: "Construction of a test device for simulation of mechanical factors of gastrointestinal passage solid oral dosage forms stress test device" Promoter: prof. Dr. Werner Weitschies.

2010 Master's Degree in Pharmacy, Medical University of the Silesian Piasts in Wrocław, Pharmaceutical Faculty, specialty Pharmaceutical Pharmacy, Master's thesis: "The influence of conditions on the course of the drying process and properties of soft gelatin capsules with hydrophilic and lipophilic fillings" Supervisor: prof. dr hab. J.Pluta, Chair and Department of Dosage form Technology

2010 License to practice as a pharmacist - District Pharmaceutical Chamber in Wrocław, Poland.

## 3. Information about previous and current employment

2005 - 2010 Assistant to didactic tasks and preparation of the doctoral dissertation, University of Greifswald, Faculty of Mathematics and Life Sciences, Faculty of Pharmacy, specialty: Biopharmacy and Pharmaceutical Technology.

2010 - 2012. PostDoc, University of Greifswald, Faculty of Mathematics and Life Sciences, Faculty of Pharmacy, Specialty Biopharmacy and Pharmaceutical Technology.

2009 - 2019 Co-founder and president of the spin-off company Physiolution GmbH based in Greifswald, Germany.

2017 - 2019. Co-founder and president of the spin-off company Physiolution Polska sp. Z o. O. Based in Wrocław, Poland.

## 4. List of published scientific works or creative professional work and information on didactic achievements, scientific cooperation and popularization of science

**Indication of the achievement resulting from art. 16 sec. 2 of the Act of 14 March 2003 on academic degrees and academic title, and on degrees and title in the field of art (Journal of Laws of 2016, item 882, as amended in Journal of Laws of 2016, item 1311.**

The basis for applying for the title of habilitated doctor is the cycle of 6 publications (6 original experimental works), published in 2010-2015 with a total impact factor of 14,434 (MNiSzW = 165). They present the results of research on the development and practical application of innovative methods for the preclinical characterization of solid oral dosage forms.

### I List of publications constituting a scientific achievement referred to in art. 16 sec. 2 acts.

A) Title of scientific achievement: Development of innovative methods for preclinical characterization of solid oral dosage forms.

#### B) Publications included in the scientific achievement:

1. G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziol, W. Weitschies, S. Klein. (2013) An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers. AAPS Pharm. Sci. Tech. 14 517-522. IF: 1,776, KBN / MNiSW 20

My contribution to the creation of this work consisted in formulating the research hypothesis, developing the principle of operation and construction of the device presented in Figure 1, planning and carrying out experiments consisting in carrying out tests whose results are included in Fig. 2, 3 and 4, interpretation of literature information, writing the initial version of the manuscript. I estimate my percentage share at 60%.

2. G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziol, J. Mazgalski, W. Weitschies. (2014) Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. AAPS Pharm. Sci. Tech. 15 230-236. IF: 1,641, KBN / MNiSW 25

My contribution to this work consisted in formulating the research hypothesis, planning and carrying out the plan of experiments presented in Figures 1 and 2, carrying out and analyzing the results of the dissolution tests, the results of which are included in Fig. 3 and 4, interpretation of the results of release tests in the context of available literature and literature data, writing the initial version of the manuscript. I estimate my percentage share at 60%.

3. G. Garbacz, D. Cadé, H. Benameur, W. Weitschies. (2014) Bio-relevant dissolution testing of hard capsules. *Eur. J. Pharm. Sci.* 57 264-272. IF: 3,350, KBN / MNiSW 35

My contribution to this work consisted in formulating a research hypothesis, working out the principle of operation and construction of the device presented in Figure 1, planning and performing experiments according to the scheme presented in Fig. 2, perform tests whose results are presented in Tables 1 and 2, stress test sections, and in Fig. 3, 4, 5 and 7 and interpretation of the research results in the context of literature data, writing the initial version of the manuscript. I estimate my percentage share at 60%.

4. G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein. (2014) A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers for dissolution testing of ionisable compounds. *Eur. J. Pharm. Sci.* 51, 224-231. IF: 3,350, KBN / MNiSW 35

My contribution to the creation of this work consisted in formulating the research hypothesis, developing the principle of operation and construction of the device presented in Figure 1, planning and carrying out research and the results provided in Tables 2 and 3 and in Fig. 2, 3, 4, 5 and 6 as well as interpreting the results of the research in the context of literature data, writing the initial version of the manuscript. I estimate my percentage share at 60%.

5. D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone. Free Base from Solid Oral Formulations. *AAPS PharmSciTech.* 16, 922-933. IF: 1,954, KBN / MNiSW 25

My contribution to the creation of this work consisted in the verification of the research hypothesis, elaboration of the principle of operation and construction of the device presented in Figure 1, planning and conducting research in Fig. 6, 7 and 8 as well as the interpretation of the research results in the context of literature data, writing the initial version of the manuscript. I estimate my percentage share at 60%.

6. G. Garbacz, G.-M. Rappen M. Koziolok, W. Weitschies. (2015) Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions. *J. Pharm. Pharmacol.* 67, 199-208. IF: 2.363, KBN / MNiSW 25

My contribution to the creation of this work consisted in formulating a research hypothesis, planning the research according to the scheme presented in Fig. 2, perform tests of release and analysis of results published in Fig. 2, 3, 4, and 5 interpretation of the test results in the context of literature data, writing the initial version of the manuscript. I estimate my percentage share at 70%.

List of works included in the scientific achievement together with the score \*

No.	Bibliographic description of the work	Impact factor	KBN/MNiSW	If adequate, labeled with x			
				The only author	The first, the second author	The last author	The author correspondent.
1.	G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein. (2013) An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers. AAPS Pharm. Sci. Tech. 14 517-522.	1,776	20		x		x
2.	G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziolok, J. Mazgalski, W. Weitschies. (2014) Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. AAPS Pharm. Sci. Tech. 15 230-236.	1,641	25		x		x
3.	G. Garbacz, D. Cadé, H. Benameur, W. Weitschies. (2014) Bio-relevant dissolution testing of hard capsules prepared from different shell materials using the dynamic open flow through test apparatus. Eur. J.Pharm. Sci. 57 264-272.	3,350	35		x		
4.	G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein. (2014) A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers for dissolution testing of ionisable compounds. Eur. J. Pharm. Sci. 51, 224-231.	3,350	35		x		x
5.	D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. AAPS PharmSciTech. 16, 922-933.	1,954	25			x	
6.	G. Garbacz, G.-M. Rappen M. Koziolok, W. Weitschies. (2015) Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions. J. Pharm. Pharmacol. 67, 199-208.	2,363	25		x		x
<b>Total</b>		14,434	165	-	5	1	4

## II. Discussion of the scientific goals of the results achieved

### 1. Physiological conditions for preclinical characterization of solid oral dosage forms

To date, the only way to assess bioequivalence and the comparison of pharmacokinetic profiles for oral dosage forms was possible only in clinical trials. However, recent years have brought significant development in the field of in vitro systems for this group of drugs [1-3]. These systems are designed to mimic selected aspects of gastrointestinal physiology. In addition, there is a significant development of in silico tools and computational pharmacokinetic models applicable to the estimation of drug concentration profiles in plasma or target sites [4,5]. It is therefore very likely that in the future the bioequivalence and pharmacokinetic safety of oral dosage forms can be confirmed by appropriate in vitro test methods suitable for the composition and the mode of action of the dosage form being evaluated.

In the present work we reviewed literature on gastrointestinal physiology as well as classic and innovative methods of assessing pharmaceutical availability. The development of predictive in vitro test systems for solid oral dosage forms capable of realistic simulation of gastro-intestinal transit conditions remains a serious challenge [2,3]. Such pharmaceutical accessibility tests should enable the assessment of the robustness and reliability of the principle of action and the pharmacokinetic characteristics of the formulation, as well as the question of whether two oral preparations containing the same dose of the same drug will be bioequivalent [6].

A prerequisite for the development of bio-predictive release tests is detailed information on the physiological conditions encountered by the drug during gastrointestinal transit, as well as the inclusion of such information into a rational, physiological-oriented development application of both the formulation and the methodology of their investigation [7-9].

In studies carried out by other authors, it was shown that the gastrointestinal intestinal transit of solid oral forms is characterized by high variability of physicochemical properties, as well as the discontinuity of passage dynamics [10-12]. The influence of qualitative and quantitative composition of physiological fluids present in the gastrointestinal tract of fluids on drug release has been extensively studied [2,13,14]. The studies have shown the existence of large inter-individual and intra-individual variability of physicochemical properties (eg pH, ionic strength, surface tension), digestive and surface activity, and thus uneven dissolution capacity of drugs [15-17]. It is also known that food intake can cause a significant change in the composition and properties of gastrointestinal fluids, which in turn (e.g., after a high caloric meal or ethanol) can cause significant changes in the release characteristics of the active substance, and thus in pharmacokinetic profiles obtained after taking solid oral dosage forms.

However, so far little attention has been paid to the impact of mechanical interactions, such as the pressure and hydrodynamics of fluids present in the gastrointestinal tract, on the release characteristics of solid oral dosage forms [10, 18-21]. Our previous work and literature data show that physical factors are important for the pharmacokinetic safety and reliability of modified-release oral (MR) preparations [18, 22]. In numerous studies in humans, it has been demonstrated that the passage of the dosage form through the digestive tract is characterized

by highly variable and discontinuous transport conditions. The transport of dosage forms along the gastrointestinal tract is the result of alternating static phases of relatively long duration and dynamic motion events [12,23]. During the movement phases, such as gastric emptying and intestinal valve passage, the dosage forms are transported for a short time at velocities of 20-70 cm / sec. Recently, it has also been found that when passing through the GI, the solid forms of the drug are exposed to mechanical pressures resulting from typical peristaltic movements in GI. Maximum pressures were recorded in the antro-pyloric region of the stomach and the ileocecal flap [10,20].

In addition to the physical conditions of passage, the composition, volume of fluid available in the lumen of the gastrointestinal tract may have a significant effect on the release of the drug [13, 12, 25, 25]. Data obtained by magnetic resonance imaging showed that under fasted conditions, the liquid is not evenly distributed along the intestines, but is usually limited to three to six separate fluid pockets [26-28]. According to this observation, it can be shown that during passage through the gastrointestinal tract, the dosage forms are not in continuous contact with liquids, but sometimes they are located in empty or gas-filled sections of the intestine. With all these basic information it becomes clear that the design of standard dissolution methods does not provide a realistic simulation of GI specific stress conditions [6,17,26].

In the last few decades, the dissolution testing has become an indispensable tool for quality control and is often used to determine the (bio)-pharmaceutical equivalence of medicinal products. Pharmacopoeia dissolution assays have a relatively simple design and provide well-defined conditions by continuously exposing the dosage form to a sufficient amount of the release medium and a constant and reproducible hydrodynamic interaction generated by the movement of the dissolution medium. The most important devices for testing the pharmaceutical availability of substances from solid oral dosage forms are devices 1 to 4 according to the USP and the European Pharmacopoeia. These devices represent highly standardized tools for quality control, and with appropriate experimental settings, it is also possible to partially simulate physico-chemical conditions in the gastrointestinal tract. However, these well-defined and continuous release test conditions do not reflect the physiology of the gastrointestinal tract [38]. The design of official release tests does not provide a realistic simulation of the movement dynamics, the motility and the variability of the gastrointestinal tract, and does not reflect the volume, discontinuous distribution and flow patterns of gastrointestinal fluids. Considering the complex physiology of the gastrointestinal tract, standard dissolution methods are not necessarily able to realistically simulate the conditions of GI transit of solid oral dosage forms [3,6].

The key factors that can affect the release kinetics of solid oral dosage forms and that are not included in the standard dissolution tests are:

- dynamics of variability of physical and chemical conditions, including dynamics of pH changes and types of buffering ions,
- discontinuity in the movement of dosage forms along the gastrointestinal tract at peak speeds of up to 50 cm / s during gastric emptying and passage through the intestinal valve,
- GI mobility in the form of a sequence of mechanical contractions up to 350 mbar,
- intermittent contact of the dosage form with the GI tubing liquids
- physiological changes in fluid volumes and their flow patterns, such as gastric emptying depending on different meal conditions and patient groups,
- temperature gradients in the stomach depending on the filling state and the volume and temperature of the fluids

Currently, two main directions of development of physical devices for the preclinical characterization of solid oral dosage forms coexist. The first direction of development implies imitating the structure and functionality of the gastrointestinal tract as accurately as possible [1-3]. At the moment, the most advanced system simulating the complete gastrointestinal tract was developed by TNO with the TIM-1 system simulating the stomach and small intestine and the TIM-2 system simulating the large intestine [39]. The most advanced solution for stomach simulation is probably a dynamic stomach model (DGM) [40]. The disadvantage is that the complexity of the simulated organ GI must be accurately reproduced. This results in the necessity of creating devices with a greater degree of complexity and performing complex and time-consuming experiments.

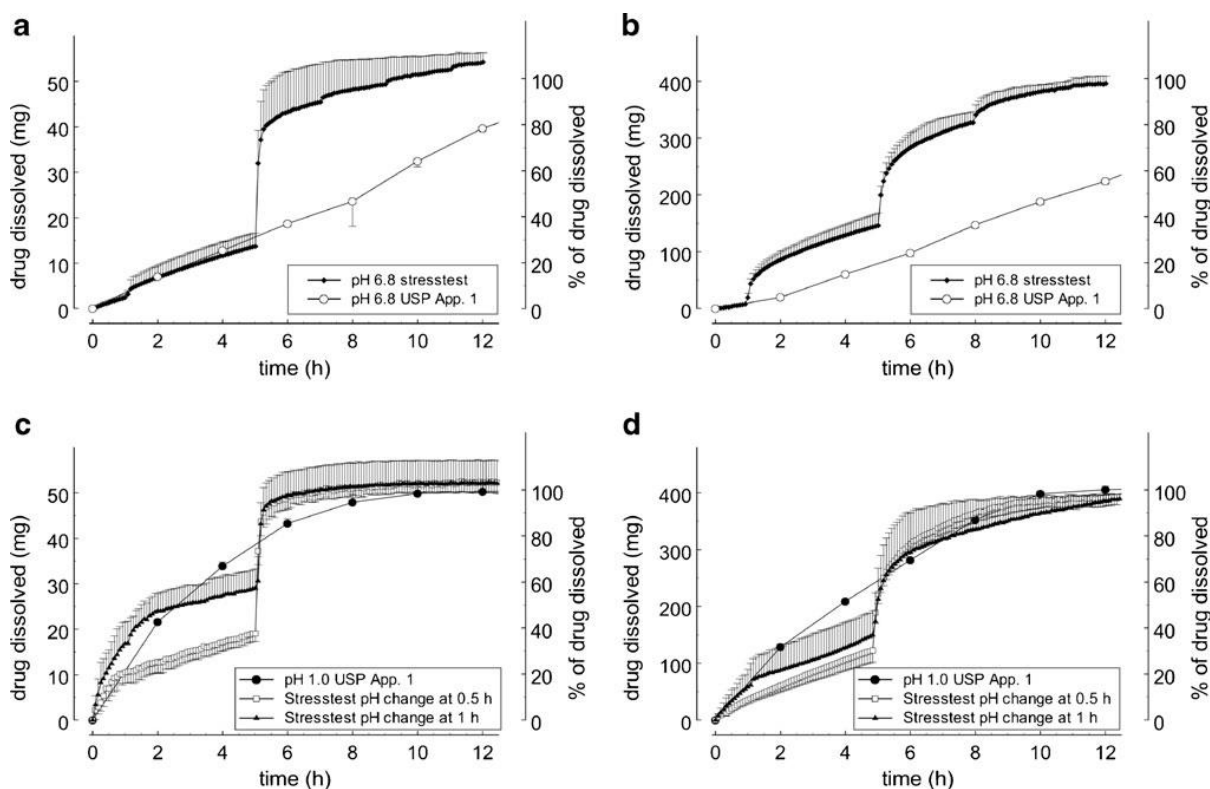
The second direction of development of the devices for simulating the gastrointestinal tract is the development of relatively simple and abstract test systems that allow the application of well-defined physiologically significant conditions in separate experiments, and as a result of the development of technology perhaps in one experimental setup [1-3]. An advantage of the second direction of apparatus development is the possibility of a methodical, consecutive "factor-by-factor" approach in which, by performing series of subsequent experiments, it is easier to identify critical parameters critical for biology that affect a specific preparation. This is the purpose of the current development of the research equipment I developed in 2010-2019, which uses our previously introduced Biorelevant Dissolution Stress Test Device as a prototype and an auxiliary element [41]. In studies carried out with the use of this device we have clearly demonstrated that the release of solid oral dosage forms in the gastrointestinal tract depends on physico-chemical conditions as well as mechanical interactions such as forces generated by the gastrointestinal motility and the dynamics of drug transport. The innovative Biorelevant Dissolution Stress Test Device developed by us and its modifications uses physiologically based test algorithms in a realistic way, simulates the basic parameters of physiological stress, including the dynamics of transport and forces affecting the dosage form generated by the gastrointestinal motility. The usefulness of the device for the analysis of solid oral dosage forms has been demonstrated on numerous modified-release formulations, and work has been carried out using simple test algorithms or model test programs simulating gastrointestinal mechanics [22,42-45].



## Examples of the use of the Biorelevant Dissolution Stress Test Device

The purpose of the work "**G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziolok, J. Mazgalski, W. Weitschies. (2014) Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets under Biorelevant Stress Test Conditions. AAPS Pharm. Sci. Tech. 230-236.**" Carried out over prolonged-release tablets with quetiapine 50 or 400 mg (Seroquel XR) was to check the mechanical resistance of tablets to the effect of mechanical factors with an intensity comparable to physiological, as well as the impact of changing physico-chemical conditions. In our research, we applied improved test algorithms that enable a more realistic simulation of gastrointestinal passage under fasting conditions, and thus we obtained the possibility of comparing dose proportionality.

Dissolution experiments have demonstrated the dependence of tablet release profiles on pH, which is the first signal of possible undesirable release characteristics of the formulation. In the SEROQUEL XR formulations tested, the dependence of pH release profiles was observed for both doses. However, the pH effect of the media was more pronounced for the 50 mg tablet. This can be explained by a higher tablet-to-volume ratio that allowed water to penetrate faster and swell of the 50 mg tablets and faster release profiles [46,47]. The Seroquel XR 400 mg tablets were less sensitive to the pH of the environment under both standard release test conditions and during simulated gastrointestinal passage under fasting conditions. In addition, the obtained results indicate that the mechanical strength of both doses of the tested tablets changes during the experiment, and the penetration of water and swelling of HPMC tablets resulted in a slow softening of the texture and consequently increased susceptibility to mechanical interactions. In the simulation of the mechanical stress associated with gastric emptying, during the first hour of the test, the swelling process was limited, and therefore the tablets were characterized by a higher mechanical strength. Due to the rapid penetration of water in particular into the matrix, the texture softened significantly, after 5 hours, the tablets did not withstand the mechanical stresses of the simulated passage through the intestinal valve. This resulted in accelerated dissolution of 25-40% quetiapine. Considering the results obtained in the simulated fasting conditions presented in Figure 1, it is likely that stress, especially at later time points, can induce changes in the geometry of swollen tablet matrices and suddenly release disproportionate amounts of active ingredient in too short a time.



*Fig. 1: SEROQUEL XR dissolution profiles with 50 mg (a) and 400 mg (b) strengths in the Biorelevant Dissolution Stress Test Device (test program 2) and in the paddle apparatus at 100 rpm, 37 ° C, 1000 ml, phosphate buffer USP pH 6.8; and SEROQUEL XR 50 mg tablets (c and 400 mg (d) in the Biorelevant Dissolution Stress Test Device (test programs 1 and 2) and in a paddle apparatus at 100 rpm, 37 ° C, 1000 ml volume, using HCl pH 1.0 and USP pH 6.8 phosphate buffer as release medium. Given are means of n = 6 tablets, the standard deviation is indicated by the error bars.*

In the present work we shown, that SEROQUEL XR 50 and 400 mg tablets are sensitive to mechanical agitation of physiological intensity. In the case of a 50 mg dose, the susceptibility of the dissolution profiles on the pH of the dissolution media was empirically confirmed. Tested tablets of 50 and 400 mg doses showed different release characteristics in standard as well as bio-predictive test conditions, indicating a disproportionality of the formulation and inability to substitute the doses. The results obtained by us allow at least a partial explanation of the results of biological tests carried out for modified-release tablets with quetiapine 300 mg strength [48].

## Modification of the Biorelevant Dissolution Stress Test Device for immediate release formulations

My further work was aimed at improving the structure of the Biorelevant Dissolution Stress Test Device and allowing the study of immediate release preparations. The work aimed at obtaining a realistic simulation of the physical and chemical conditions prevailing in the stomach and duodenum after taking the form of the drug under fasting conditions. The work was also aimed at simulating the kinetics of gastric emptying, simulations of the composition and pH of the liquid present in the stomach, as well as enabling the dissolution studies in physiological volumes of 20 - 10 ml. Additionally, for the first time in ever we performed

simulations of physiological profiles of temperature changes in fasting conditions generated on the basis of literature data and confirmed in our own research.

The conducted research was described in the article “**G. Garbacz, D. Cadé, H. Benameur, W. Weitschies. (2014) Bio-relevant dissolution testing of hard capsules prepared from different shell materials using the dynamic open flow through test.**”

To date, drug release studies in immediate release form are typically tested using standard dissolution or dissolution tests. Although the adoption of consistent, standardized test conditions allows comparison of laboratories and individual batches of preparations, it should be noted that none of the test methods has been developed for physiologically relevant physical factors such as transport dynamics, mechanical interactions and physiological changes in media temperature.

The breakdown of immediate-release tablets and capsules usually starts in the stomach within a few seconds to a few minutes after administration. The physiological conditions that may affect these processes are media flow (hydrodynamics), temperature and frequency of occurrence and intensity of mechanical impact and transport. These factors together with the composition, temperature and volume of the media are highly dynamic, in particular within the first 15 minutes after the dosing under standard fasting conditions. To simulate the complexity and dynamics of fasting conditions, I designed an innovative test system that allows realistic simulation of hydrodynamic parameters, media volumes, media temperature, gastrointestinal motility and simulation of transport dynamics in the form of test algorithms based on gastrointestinal physiology. The result of this development is a "dynamic flow through device" (Fig. 2), designed as an extension of the functionality of the Biorelevant Dissolution Stress Test Device constructed and described by us in the years 2008-2010 [22,43,45,49,50].

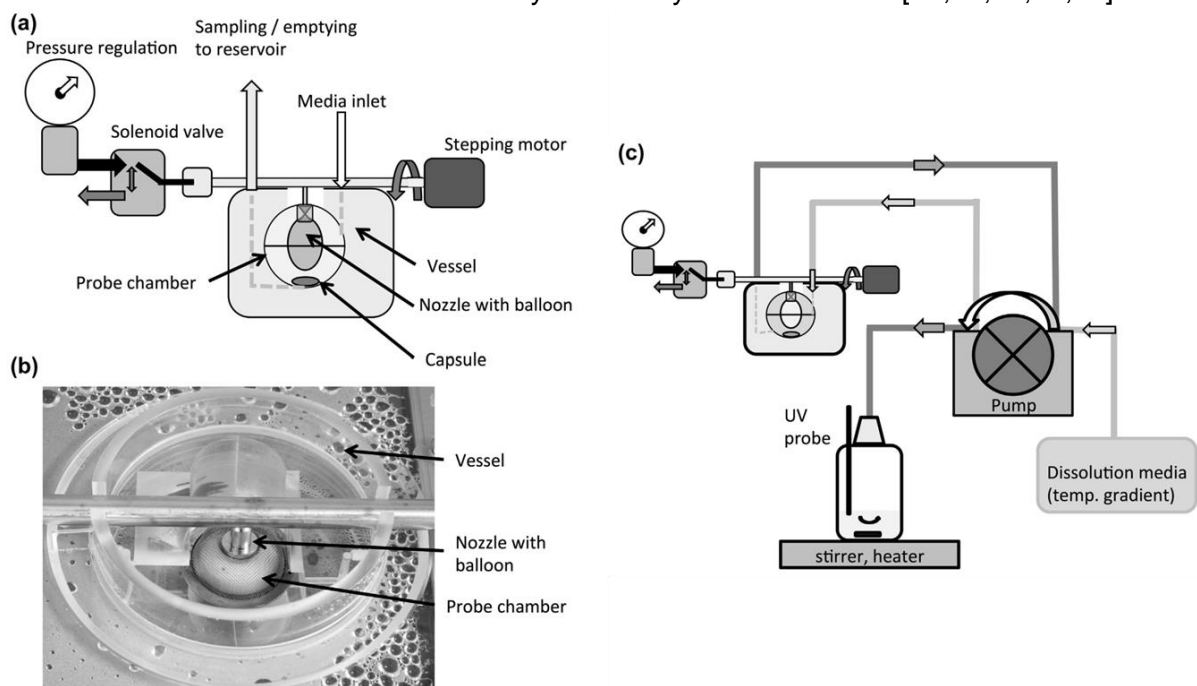


Fig. 2: Construction of the dynamic open flow apparatus y (A) Diagram of the test device. (B) An image of an open vessel with a view of the cage is attached to the central axis by means of a nozzle. (C) Test configuration diagram with marked direction of the media flow.

The dynamic flow apparatus is shown in Fig. 2. The central element of the apparatus is a flow vessel (volume up to 100 ml) made up of two parts. The inner surfaces of the two parts form a spherical channel for the steel basket in which the examined form of the drug is located (Fig. 1B). On the opposite poles of the spherical channel, the openings of the inlet and outlet channels are located, enabling media circulation and perfusion. A medium with a defined composition, acidity and temperature in flow mode is supplied to the ducts, in which the medium is forced to circulate by means of an external pump. The volumes of media used, as well as flow regimes, are regulated by the pump's operation. Each steel basket is divided into two parts. The lower part is attached to the central axis by means of a sleeve and a nozzle. In operating mode, the central axis is placed on the deck of the device about 3 mm above the upper edge of the row of vessels in their symmetry plane. As a consequence, each of the baskets is located in a separate vessel. At one end, the central axis spindle is connected to a pressure control device, and at the other end a stepper motor is attached that allows programmable movement and positioning of the cage. In the inner part of the cage the profiled nozzle is connected to the pressure control unit by means of a controlled valve.

Pressure waves are generated by filling a balloon placed in the basket, which is tightly attached to the nozzle. The design and functionality of the apparatus allows for a separate study of the impact of physiologically relevant factors determining product performance and the creation of innovative test algorithms allowing the characterization of the product in realistically simulated physiological conditions. The new device allows testing of releases with volumes of less than 50 ml, which is a realistic volume of gastric fluid in the human stomach under fasting conditions [27,28,51]. In addition, the device simulates the admission of 250 ml of water administered with the drug in clinical trials, the kinetics of its emptying and heating to body temperature. In addition, a realistic simulation of intra-gastric hydrodynamic conditions and gastric emptying kinetics are achieved [18, 20].

The device tests were carried out for hard capsules made of various polymers filled with a caffeine-containing formulation as a model drug substance. In the studies described in this article, the simulation of the behavior of the hard capsules tested was limited to fasting conditions. This allowed the data to be linked to scintigraphic tests that served as a reference point. The studies showed that stimulation of short motility phases inside the stomach by applying a gentle pressure of 100 mbar (Fig. 3A) or even an exceptionally gentle pressure of 50 mbar (Fig. 3B) after 10 minutes allows release from capsules made of hypromellose Vcaps Plus, Vcaps, as well as pullulan - Plantcaps. Literature data indicate that mechanical interactions are very common during gastrointestinal passage, but they are not reflected in conventional release tests. The comparison of release profiles obtained using media at 37 ° C also shows that with simulated mechanical action, the release of caffeine from Plantcaps capsules is similar to the release from hard gelatine capsules. Hypromellose-based capsules have a slightly slower caffeine release profile, which most likely results from the lower solubility of the coating polymer. The results obtained for DRcaps gastro-resistant capsules show that the selected pressure up to 150 mbar for gastric motility simulations is not excessively discriminative, and simulated gastric conditions did not affect the release of the active substance.

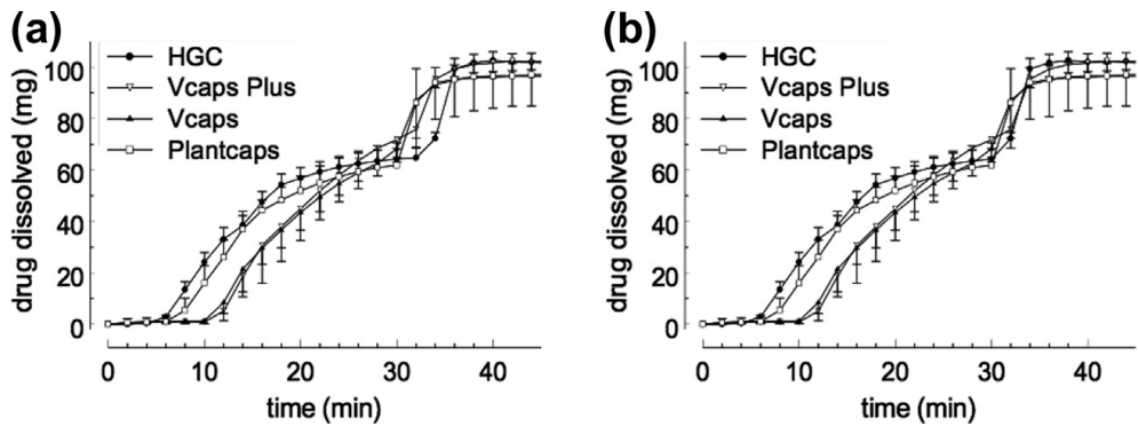


Fig. 3: Average ( $n = 6 \pm$  SD) caffeine release profiles from hard gelatine capsules (HGC) or from capsules made of hypromellose (Vcaps Plus, Vcaps) and Pullulan (Plantcaps) using SGF without enzyme at pH 1, 2 at 37 ° C as medium. (a) Program 4: Variable flow without mixing, gentle mixing after 10 minutes at a pressure of 50 mbar, (b) Program 4: Variable flow without mixing, gentle mixing after 10 minutes at a pressure of 100 mbar.

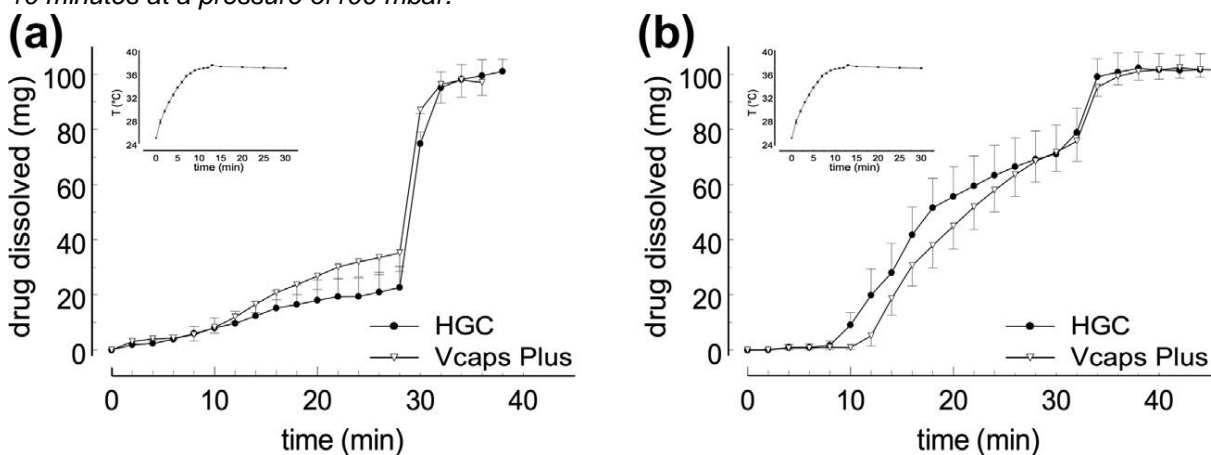


Fig. 4: Mean ( $n = 6 \pm$  SD) caffeine release profiles from hard gelatine capsules (HGC) or from capsules made of hypromellose (Vcaps Plus) using SGF without enzyme at pH 1.2 in a simulated stomach temperature gradient. (A) Program 1: Constant flow. (B) Program 4: Variable flow without mixing, gentle mixing after 10 minutes at a pressure of 100 mbar.

The effect of the physiological temperature gradient on capsule release was examined for hard gelatin and Vcaps Plus capsules. It showed that the temperature of the dissolution medium is a key parameter for drug release from hard gelatin capsules, but not from Vcaps Plus capsules (Figure 4).

The results suggest that drug release from the hypromellose-based test capsules is triggered by even very mild mechanical stress and that drug release from conventional hard gelatin capsules is delayed by a simulated temperature gradient that is typical of standard fasting dosages. As with mechanical interactions, the possible influence of temperature on drug release also cannot be unambiguously determined using conventional release or disintegration tests, which, according to the guidelines, are performed while maintaining a constant temperature of  $37 \pm 0.5$  ° C. The results obtained by us clearly show that by using physiological test algorithms and simplified test models, it is possible to accurately and reproducibly mimic in vivo conditions. This is the first step towards the definition of dissolution test configuration and test conditions that are predictive for testing the physiological resistance and the release characteristics of the immediate release oral dosage forms.

The use of bio-predictive methods for testing the release of solid oral dosage forms, such as the dynamic flow device developed by us, may also enable the interpretation of frequently conflicting comparative test results of competitive or substitute formulations performed to date using conventional release tests.

In further stages, the apparatus and test programs developed by us were used in the next work for the rational development of immediate release preparations with ziprasidone. The results of the work are described in the article "**D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone. Free Base from Solid Oral Formulations. AAPS PharmSciTech. 16, 922-933.**"

This work was aimed at increasing the solubility and dissolution rate of the free base ziprasidone - a drug classified in Class II Biofarmaceutics Classification System (BCS). In the article, we presented a rational physiological approach to the amorphization of the active substance as well as the development testing of formulations. In addition to the precise characterization of the properties and the solid form of the active substance, techniques for preparing its amorphization and formulation treatments to produce immediate release capsules containing the free base of ziprasidone obtained by cryomilling and milling in a ball mill at room temperature have been described. The obtained test formulations confirmed the amorphous free base of ziprasidone. The biopharmaceutical properties of the capsules produced were compared with the original product - Zeldox (hard gelatin capsules containing ziprasidone hydrochloride). All preparations were tested using standard tests in vane and flow apparatus (USP II and IV apparatus), as well as using the Biorelevant Dissolution Stress Test Device (BDST type 1) and a dynamic flow apparatus (BDST type 2). New physiological testing methods simulate additional elements such as hydrodynamics and mechanical interactions that can affect the release profiles of solid oral dosage forms, particularly during simulated gastric emptying.

In studies performed using standard methods, it was shown that formulations containing amorphous ziprasidone base granules have faster release kinetics than the original product and physical mixtures obtained by mixing amorphous active ingredient and formulation components (Figure 5).

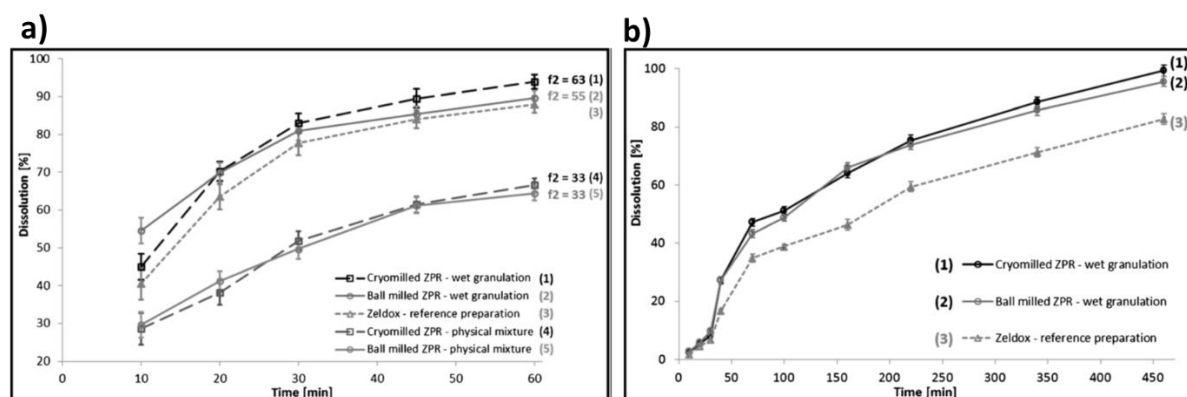


Fig. 5: Comparison of dissolution profiles of various preparations of the free base of ziprasidone tested in: a) a paddle apparatus at 75 rpm, b) a flow apparatus, (0.1 M HCl with 0.05 M NaCl and 1.5% SLS); the results are the average of the six measurements, the SD is given as error bars, the values of the factor f2 are labeled.

The release of the developed formulations and the reference product under the simulated stomach conditions has been thoroughly tested using physiological release tests. The results of analyzes made with the DSTD type I apparatus are shown in Fig. 6.

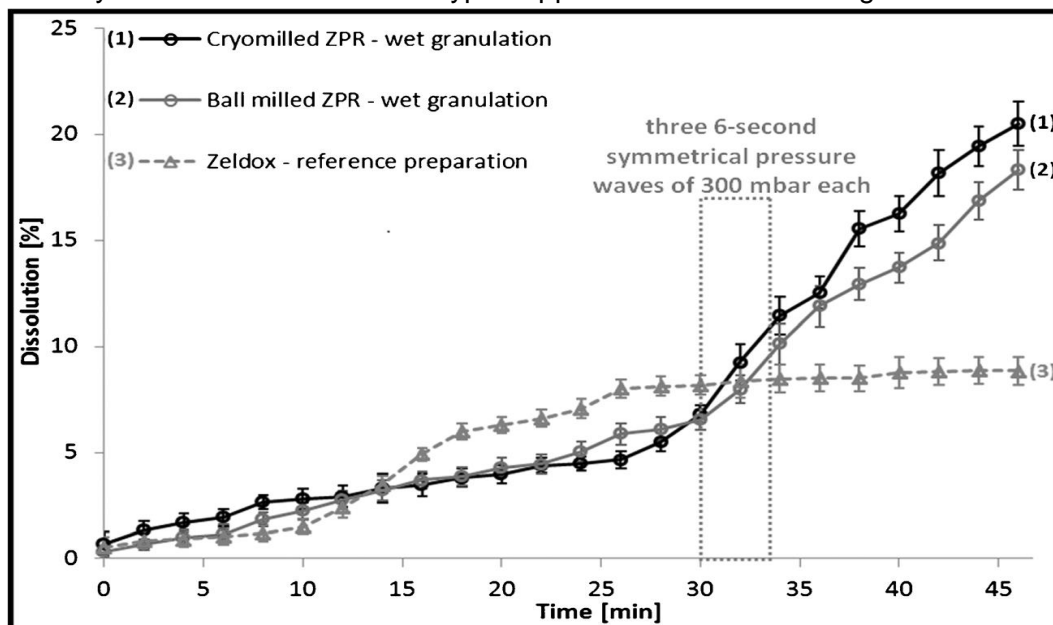


Fig. 6: Comparison of dissolution profiles of amorphous preparations of ziprasidone tested in the DSTD type I apparatus; the results are averages of six measurements +/- SD.

In addition, in Fig. 7 the test results obtained with the dynamic flow apparatus (DSDT type II) are presented. The test results indicate that in the initial stages of the dissolution process, under conditions imitating the stomach under fasting conditions, the amount of drug dissolved in the reference preparation is slightly higher than the amount released from the developed formulations. Mechanical stress during simulated gastric emptying increased the dissolution rate of preparations with amorphous ziprasidone. The comparison of results obtained for both the reference medicinal product and the amorphous ziprasidone preparation obtained using bio-predictive test devices, as well as the results obtained using a flow apparatus (USP apparatus 4) suggests that the formulations developed have a higher dissolution rate than the original product.

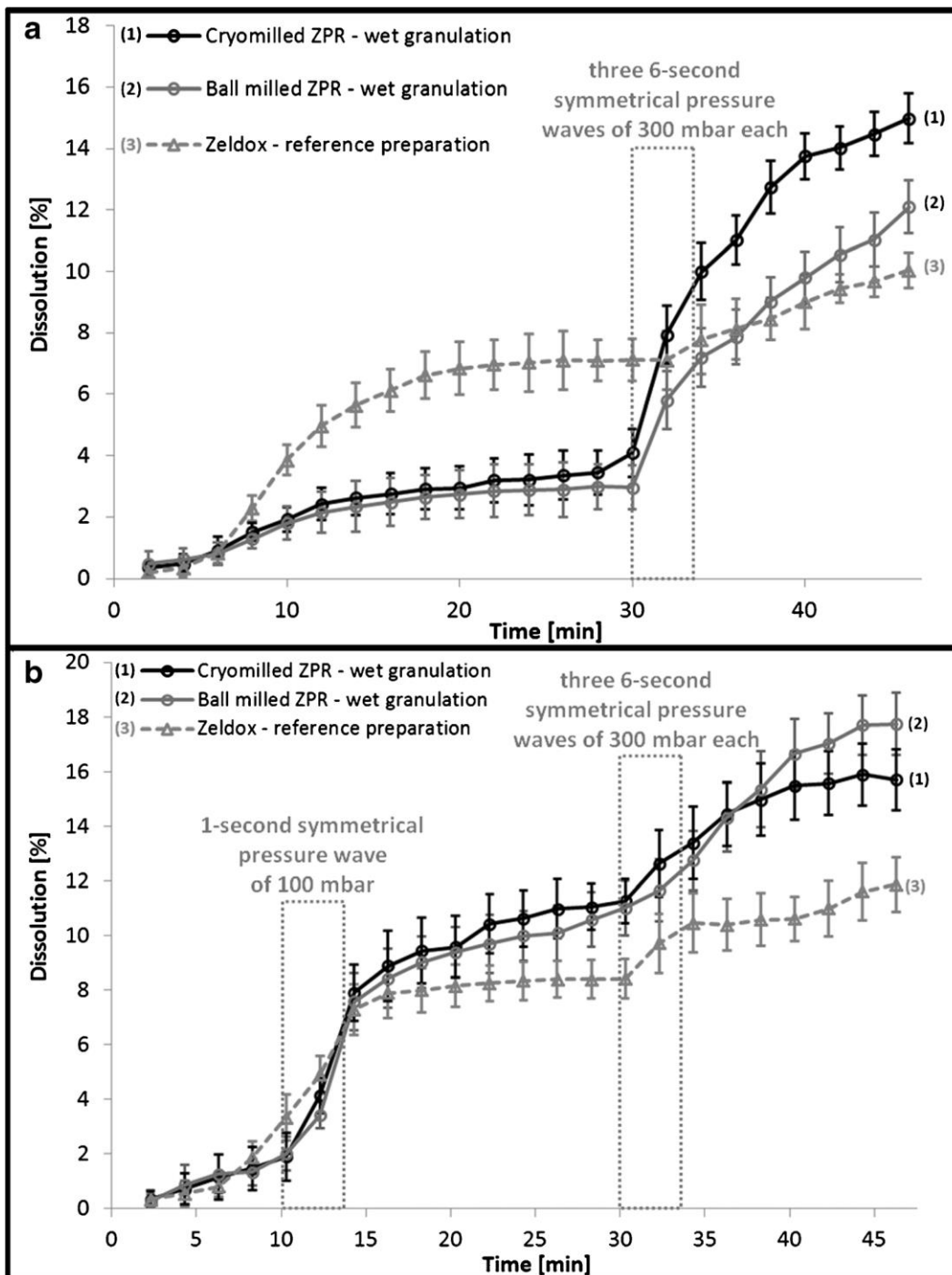


Fig. 7: Comparison of dissolution profiles of amorphous preparations of ziprasidone tested in a dynamic flow apparatus (DSTD type II) in test programs A and B; the results are averages of six measurements +/- SD.

It was found that the formulated preparations of the ziprasidone free base are comparable or even higher than for the reference preparation containing ziprasidone hydrochloride, the solubility in water is about 400 times higher than the free base of the drug substance. The above work demonstrates the possibility of developing a ziprasidone preparation using a free base with comparable release characteristics, as in the case of the original drug containing the active substance in the form of crystalline hydrochloride. The low water solubility of the free base of ziprasidone can be increased by amorphizing and then combining it with a suitable excipient, such as tartaric acid. However, it should be taken into account that the amorphous



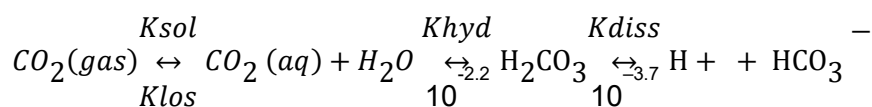
material obtained by milling can form agglomerates that can affect the dissolution rate and cause its reduction. However, this phenomenon can be effectively counteracted by the selection of appropriate auxiliary substances and parameters of manufacturing processes and technologies.

The purpose of further work was to provide a more realistic simulation of intestinal conditions with particular emphasis on the type and concentration of the buffering system as well as reflect the value and dynamics of changes in the pH parameter.

## Simulation of intestinal conditions using hydrogen carbonate buffers

The pH value of fluids in the intestine varies from 5 to 8.5 and depends on the gastrointestinal segment and prandial conditions [52,53]. The content of the small intestine is mainly buffered by bicarbonate ions, which are secreted by the pancreas and intestinal epithelial cells. Other ions and components such as bile salts, and food digestion products also contribute to the final buffer capacity and pH [15,54]. However, although they play a minor role, the bicarbonate buffer is considered the most important biological buffer system for simulating intestinal conditions [37, 55]. The carbonate buffer also reflects the ionic composition and buffer capacity of intestinal fluids [15, 55]. Therefore, this buffer system is necessary for realistic simulation of intestinal conditions, in particular when it is intended to predict drug release from solid oral dosage forms containing ionizable drugs or excipients. Numerous studies have shown that the dissolution of such preparations can be significantly influenced by the ionic composition and the concentration of ions in the dissolution medium [56,57]. In addition, bicarbonate buffers have been shown to be more discriminatory than the pharmacopoeial phosphate buffers and allow better estimation of drug release from pH-responsive formulations, such as enteric formulations. It was also shown that media prepared using bicarbonate buffers allow better prediction of disintegration times in vivo and release of drug from products containing active and auxiliary substances of weak acids and bases [58-61]. Despite the many advantages, the use of bicarbonate-based media in the routine solid oral dosage form is very limited. This is due to the thermodynamic instability of carbonic acid solutions that under the experimental conditions lose carbon dioxide in an uncontrolled manner and consequently change the pH value.

The pH of the bicarbonate buffer is the result of a complex and dynamic interaction between the concentrations of bicarbonate ions, carbonic acid, dissolved and solvated carbon dioxide concentration and its partial pressure above the solution. The complex equilibrium between co-existing various ions and forms of carbonic acid results in the thermodynamic instability of bicarbonate solutions.



*EQ. 1.: Schematic dissociation of carbonic acid.*

As a result of the abovementioned phenomena, the pH of the bicarbonate solutions can be maintained at the established pH levels, either by preventing the loss of CO<sub>2</sub>, or by compensating for its loss. The loss of CO<sub>2</sub> can be minimized by sealing the test apparatus or by coating aqueous dissolution media with organic layers, such as paraffin, to prevent

degassing of bicarbonate solutions during the experiment [37]. The pH can also be maintained by replacing the CO<sub>2</sub> escape by supplying the same amount of CO<sub>2</sub> (gas) to the solution. After dissolution and subsequent dissociation, the introduced CO<sub>2</sub> re-acidifies the buffer. The 5% CO<sub>2</sub> in N<sub>2</sub> mixture is suitable for this purpose and provides a partial pressure of CO<sub>2</sub>, which makes it possible to maintain the pH value at 7.4 [37]. This mixture is added to the dissolution medium until the desired pH is obtained. However, up to now, the flow rate of continuous or pulsatile gas has usually been adjusted manually [37, 55, 61]. In general, current methods used to stabilize the pH of media are closely related to specific test conditions and are often not reproducible. Moreover, their use is time-consuming and difficult to apply to quality control tests under GLP conditions.

In the work "**G. Garbacz, B. Kolodziej, M. Koziol, W. Weitschies, S. Klein. (2013) An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers. AAPS Pharm. Sci. Tech. 14 517-522.**" We were the first in the world to work on the development of a device enabling automated pH monitoring and regulation of bicarbonate buffers during release tests. The system developed by us called "pHysio-stat" is an automated device that allows you to adjust the pH of the medium during the experiment. The system consists of a pH electrode, a gas diffuser, a digital microcontroller and a proportional valve system. The system is controlled by software that controls the pH adjustment and allows you to set trigger values as well as control hysteresis. During the experiment the potential of the electrode is measured and digitized by the controller. The digital signal is then processed for immediate application to the proportional valve control, which regulates the amount of CO<sub>2</sub> introduced into the dissolution medium through the diffuser. The device is a stand-alone system that can be used in various release test devices and is shown in Figure 8.

The studies have shown that the device provides precise and reproducible regulation of the pH of bicarbonate buffers at a constant level with an accuracy within the pharmacopoeial tolerance of  $\pm 0.05$  pH units. The pH regulation process is characterized by high dynamics, high resistance to interference and stability. These unique features make pHysio-stat particularly suitable for routine applications in the dissolution tests conducted using bicarbonate buffers.

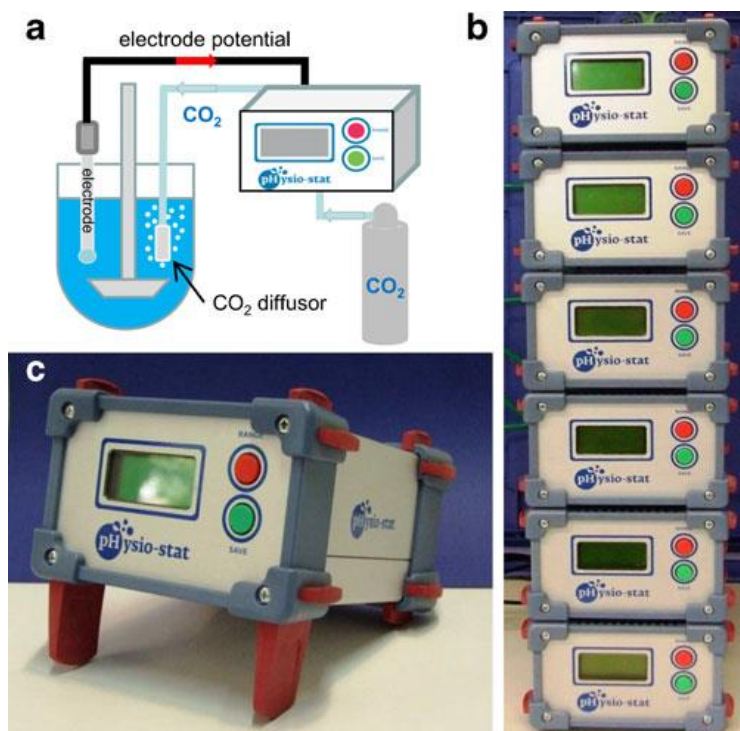


Fig. 8. Schematic and photographic representation of the pHysio-stat device.

In the work "G. Garbacz, B. Kolodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein. (2013) An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers. AAPS Pharm. Sci. Tech. 14 517-522. "We were the first in the world to work on the development of a device enabling automated pH monitoring and regulation of bicarbonate buffers during release tests. The system developed by us called "pHysio-stat" is an automated device that allows you to adjust the pH of the medium during the experiment. The system consists of a pH electrode, a gas diffuser, a digital microcontroller and a proportional valve system. The system is controlled by software that controls the pH adjustment and allows you to set trigger values as well as control hysteresis. During the experiment the potential of the electrode is measured and digitized by the controller. The digital signal is then processed for immediate application to the proportional valve control, which regulates the amount of CO<sub>2</sub> introduced into the dissolution medium through the diffuser. The device is a stand-alone system that can be used in various release test devices and is shown in Figure 8.

The studies have shown that the device provides precise and reproducible regulation of the pH of bicarbonate buffers at a constant level with an accuracy within the pharmacopoeial tolerance of  $\pm 0.05$  pH units. The pH regulation process is characterized by high dynamics, high resistance to interference and stability. These unique features make pHysio-stat particularly suitable for routine applications in the release tests conducted using bicarbonate buffers.

In the work "G. Garbacz, B. Kolodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein. (2014) A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers for dissolution testing of ionisable compounds. Eur. J. Pharm. Sci. 51, 224-231." as the first in the world we decided to use the pH instability of bicarbonate buffers to simulate the physiological profiles of its changes during intestinal passage. At first glance, the thermodynamic instability of bicarbonate buffers can be considered a huge

disadvantage. However, it offers a unique opportunity to simulate the dynamic pH changes characteristic of intestinal transit. For this purpose, both processes, both acidification and alkalization of the buffer system require continuous and dynamic regulation. It is well known that acidification of commonly used bicarbonate buffers is a fairly rapid process, whereas the loss of CO<sub>2</sub> occurs relatively slowly and automatically. However, under the conditions of the release test, the degassing process can be accelerated and controlled by blowing the solution with an inert gas, such as compressed air or inert gas. By introducing an inert gas into the medium, the gas exchange surface increases and the rate of removal of carbon dioxide from the solution increases, which causes a rapid increase in pH. When adjusting the pH of the bicarbonate buffer environment with carbon dioxide, inert gases or mixtures thereof, the resulting pH changes are accompanied by the exchange of CO<sub>2</sub> (gas) between the solution and the atmosphere above its surface. Since the load of cations from strong bases, such as K<sup>+</sup> or Na<sup>+</sup>, which are commonly used as bicarbonate salts, is compensated for by HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ions during acidification by the introduction of carbon dioxide or OH<sup>-</sup> formed by the hydrolysis of water during alkalization. Therefore, in the case of solutions containing only monovalent ions under variable pH conditions, the total ion concentration, and therefore the conductivity and ionic strength should remain almost constant. Therefore, using a well-adjusted and controlled system of bicarbonate buffers, it is possible to simulate the intestinal pH profiles and the dynamics of its changes while maintaining the physiological composition and volume of the solutions used.

To apply bicarbonate buffers in the physiological range of pH changes and realistically simulate the dynamics of its changes while not affecting the ionic strength of the solution, we have developed a device (pHysio-grad) that provides both acidification of the dissolution environment through a controlled supply of carbon dioxide and alkalization through degassing using a neutral gas flow.

The system construction is a further development of the pHysio-stat device. The system consists of a pH electrode, a gas diffuser, a digital microcontroller and a system of two proportional valves that are used for N<sub>2</sub> or CO<sub>2</sub> dosing, respectively. System operation and pH regulation are computer controlled, which allows setting the trigger values, as well as control hysteresis for the pH regulation process. In the system operation mode, the pH electrode and the gas diffuser remain permanently immersed in the dissolution medium. During the entire experiment the potential of the electrode is measured and digitized by the controller. The digital signal is then processed so that it can be immediately used to adjust the proportional valve, which regulates the amount of CO<sub>2</sub> or N<sub>2</sub> introduced into the dissolution medium through the diffuser. The device is a stand-alone system that can be used in various devices for testing the release. A schematic representation of the pHysio-grad system is shown in Figure 9.

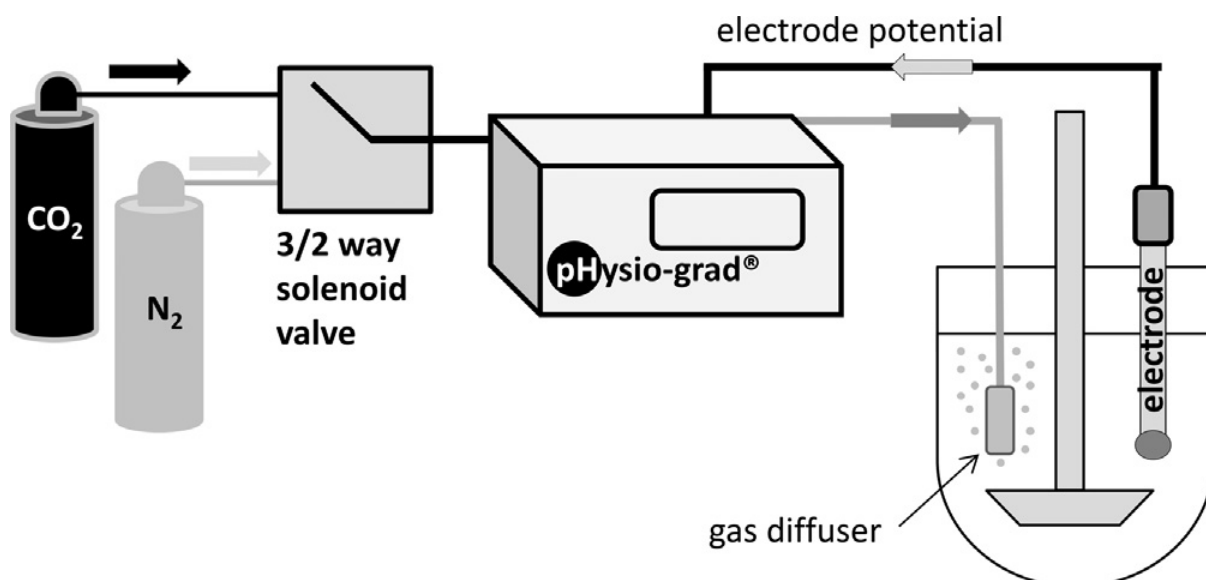


Fig. 9: Schematic representation of the pHyBio-grad device

The obtained results of pH regulation using the pHyBio-grad device and bicarbonate buffers prove that it is possible to simulate pH gradients with realistic dynamics and spans in the range of 5.0 - 8.3 (Figure 10). In addition, in experiments it was shown that the produced system is able to compensate even rapid pH changes caused by the addition of an acid or base in an amount corresponding to 90% of the total buffer capacity. The results of the dissolution tests carried out for a model formulation containing ionizable compounds (Nexium 20 mg MUPS) indicate that both simulated pH profiles characteristic of the gut under fasting conditions as well as the buffer ion type can significantly affect the dissolution process by changing the lag time before the release begins drug and the rate at which this process occurs. The prediction of release characteristics and pharmacokinetics for this formulation is therefore most likely closely related to test conditions such as pH and the type and concentration of the buffer ion.

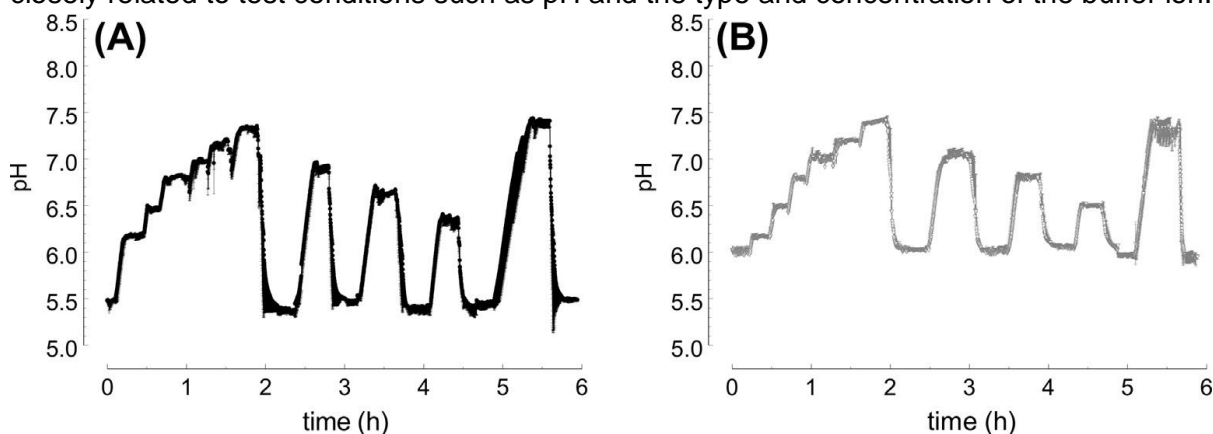


Fig. 10: Model profiles and accuracy of pH adjustment process of solutions containing 1 mmol / L (Fig. 10 a) and 4.1 mmol / L NaHCO<sub>3</sub>, respectively (Figure 10 b). Average values (n = 3), USP II apparatus, 100 rpm, 1000 ml, 37.5 ° C, working pressure: CO<sub>2</sub> - 0.25 bar; N<sub>2</sub> - 2 bar, sampling frequency 0.344 Hz, standard deviation is marked by the error bars.

Further work described in "G. Garbacz, G.-M. Rappen M. Koziolok, W. Weitschies. (2015) Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions. J. Pharm. Pharmacol. 67, 199-208." were intended to demonstrate the usefulness of dynamic pH controllers (pHyBio-grad, pHyBio-stat) and Dissolution Stress Test

Device to assess the dissolution characteristics and pharmaceutical equivalence of mesalazine preparations for local targeted intestinal therapy in order to identify potential risk of their undesirable biopharmaceutical properties.

Investigated were the release characteristics of eight different modified-release products containing 800 mg of mesalazine. The products have been obtained from the European market and are considered therapeutically interchangeable. The formulations were compared under modeled fasting conditions simulated using a paddle apparatus and bicarbonate buffers, as well as devices under conditions of bio-equivalent mechanical stress simulated using the Dissolution Stress Test Device. The studies showed that the dissolution characteristics of the tested products are very different and significantly depend on the experimental conditions. Already in the tests conducted with the use of a vane apparatus, significant differences in the release kinetics and quality of the release control coatings were shown. This was shown in Fig. 11. In the case of three products, perforation of the coatings was already visible during the simulated gastric passage, which indicates poor quality and lack of compliance of the formulation to clinical requirements Fig. 12.

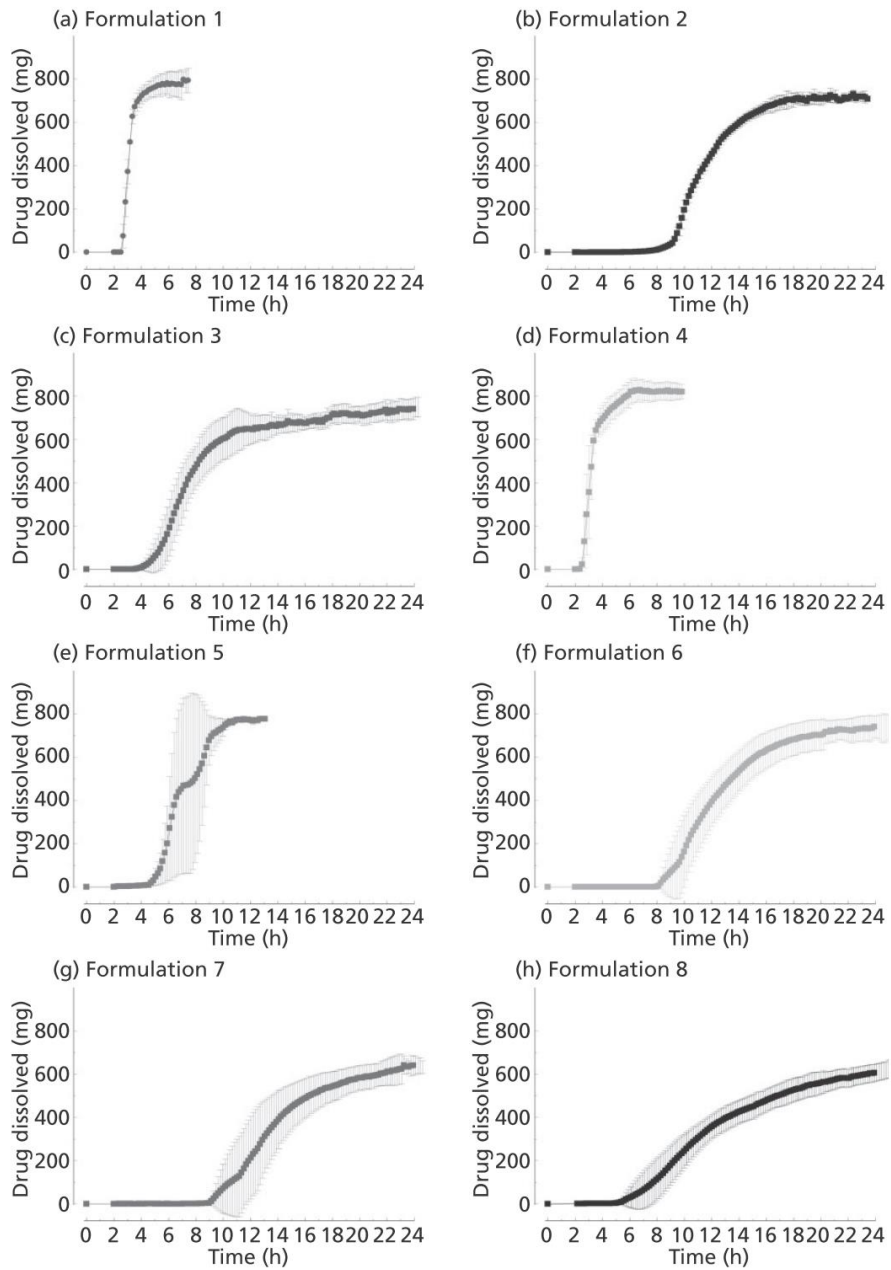
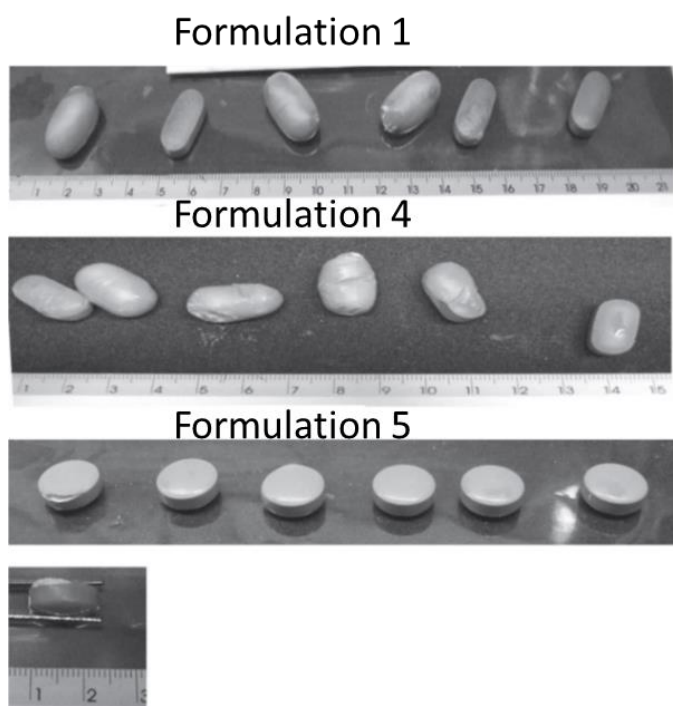


Fig. 11: Dissolution profiles of modified release tablets with mesalazine (800 mg) in a paddle apparatus at 50 rpm, 37.5° C and a volume of 1000 ml. The average  $n = 3 \pm SD$  are given. The formulations are labeled by the insets.



*Fig. 12: Photographs of the preparation coatings after 2 h incubation in HCl pH 1.0 at 37.5 °C.*

In the Dissolution Stress Test Device release tests, the phase of mechanical stress at physiological intensity significantly changed the release characteristics and showed further differences in the biopharmaceutical characteristics of the formulations tested and the high variability of the obtained release profiles. The results are shown in Figure 13.

The studies clearly showed striking differences in the release characteristics of preparations considered to be pharmaceutically and therapeutically equivalent. Furthermore, it was demonstrated that the susceptibility of the tablets to the simulated mechanical agitation of physiological intensity was a significant factor for the occurrence of unfavorable release characteristics and led to disproportionate, dose-dumping-like release of the drug substance in a short time.



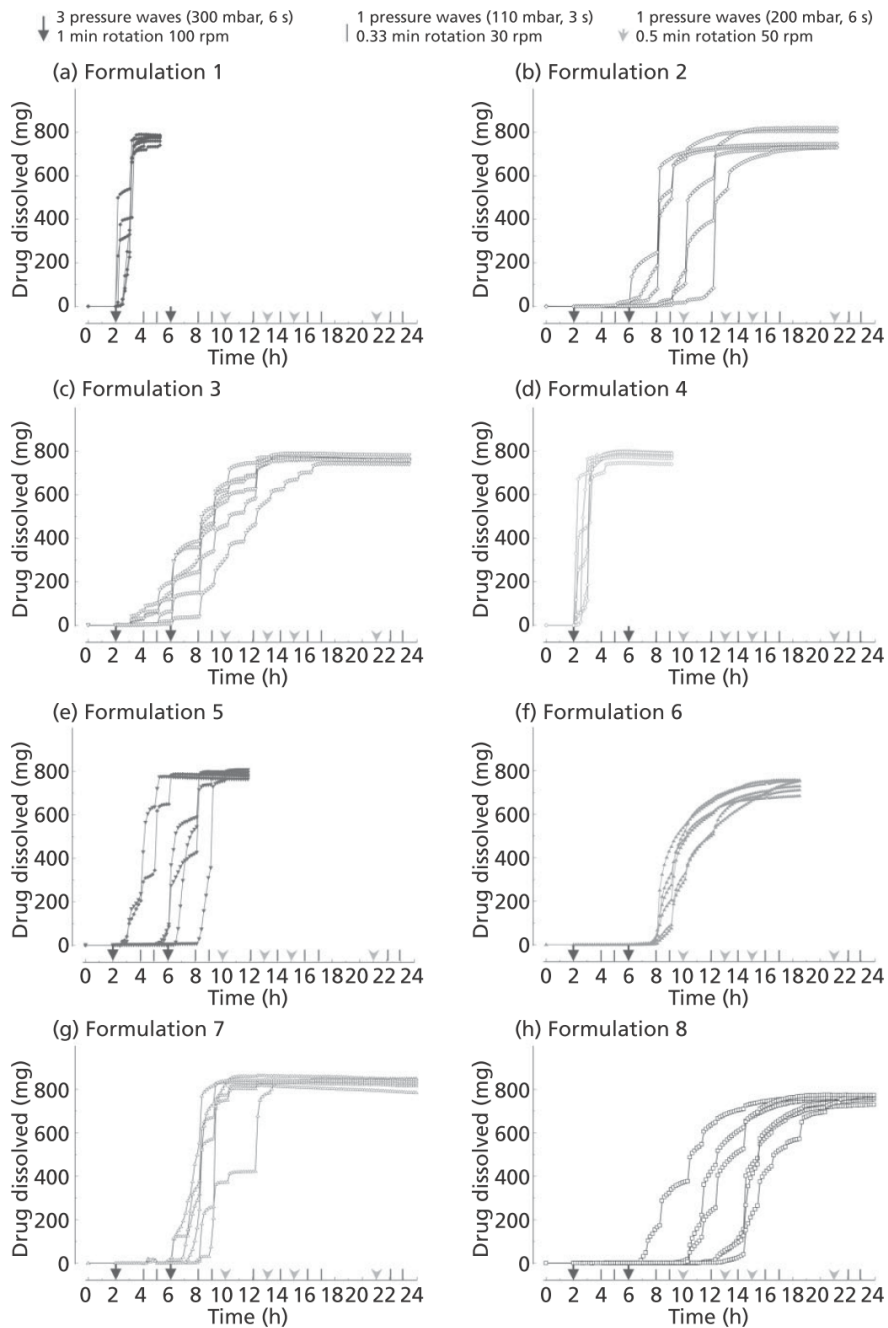


Fig. 13: Release profiles of modified release tablets with mesalazine (800 mg) in the Dissolution Stress Test Device, 37.5 ° C and volume 11600 ml. The individual values  $n = 6 \pm SD$  are given. The formulations are labeled by the insets.

## 5. Summary

In the present work four innovative test methods for evaluation the drug delivery characteristics and pharmaceutical availability of solid oral dosage forms have been developed. The developed test methods are characterized by a relatively simple design and their operating principle allows the use of well-defined physiologically relevant conditions such as: pH parameter variability, composition and buffering capacity of the release media and mechanical interactions. These factors can be simulated in separate experiments or in one test system. The advantage of the direction of the apparatus development that we have chosen is the possibility of a methodical, consecutive investigation of the "case by case" of the formulation, in which a series of well-defined experiments makes it easier to identify critical parameters affecting the pharmaceutical availability of the formulations tested and to simulate their physiological variability.

In the context of the present development and current literature reports it is very likely that in the future the biopharmaceutical safety of oral dosage forms can be unambiguously determined by means of a series of tests for the release of release tests under realistic, physiological-patterned conditions. The behavior of the formulation will be tested while in extreme physiological conditions appropriate to the composition and principle of action of the evaluated dosage form. Prospectively by our research and the continuously developed test methods we are aiming to replace clinical bioequivalence studies performed in human subjects by bio-predictive in vitro tests that can provide better evaluation and comparative performance of tests of oral medicines in preclinical stage.

## References

- [1] J. Butler, B. Hens, M. Vertzoni, J. Brouwers, P. Berben, J. Dressman, C.J. Andreas, K.J. Schaefer, J. Mann, M. McAllister, M. Jamei, E. Kostewicz, F. Kesisoglou, P. Langguth, M. Minekus, A. Müllertz, R. Schilderink, M. Koziolok, P. Jedamzik, W. Weitschies, C. Reppas, P. Augustijns, In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms: Recent progress from partnership through the IMI OrBiTo collaboration, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 136 (2019) 70–83. doi:10.1016/j.ejpb.2018.12.010.
- [2] E.S. Kostewicz, B. Abrahamsson, M. Brewster, J. Brouwers, J. Butler, S. Carlet, P.A. Dickinson, J. Dressman, R. Holm, S. Klein, J. Mann, M. McAllister, M. Minekus, U. Muenster, A. Müllertz, M. Verwei, M. Vertzoni, W. Weitschies, P. Augustijns, In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms, *Eur. J. Pharm. Sci.* 57 (2014) 342–366. doi:10.1016/j.ejps.2013.08.024.
- [3] M. McAllister, Dynamic Dissolution: A Step Closer to Predictive Dissolution Testing?, *Mol. Pharm.* 7 (2010) 1374–1387. doi:10.1021/mp1001203.
- [4] S. Turner, C. Federici, M. Hite, R. Fassih, Formulation Development and Human In Vitro-In Vivo Correlation for a Novel, Monolithic Controlled-Release Matrix System of High Load and Highly Water-Soluble Drug Niacin, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30 (2004) 797–807. doi:10.1081/DDC-200026747.
- [5] M. Chetty, T.N. Johnson, S. Polak, F. Salem, K. Doki, A. Rostami-Hodjegan, Physiologically based pharmacokinetic modelling to guide drug delivery in older people, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 135 (2018) 85–96. doi:10.1016/j.addr.2018.08.013.
- [6] G. Garbacz, S. Klein, W. Weitschies, A biorelevant dissolution stress test device – background and experiences, *Expert Opin. Drug Deliv.* 7 (2010) 1251–1261. doi:10.1517/17425247.2010.527943.
- [7] M. Koziolok, G. Garbacz, M. Neumann, W. Weitschies, Simulating the postprandial stomach: Physiological considerations for dissolution and release testing, *Mol. Pharm.* 10 (2013). doi:10.1021/mp300604u.
- [8] M. Koziolok, E. Kostewicz, M. Vertzoni, Physiological Considerations and In Vitro Strategies for Evaluating the Influence of Food on Drug Release from Extended-Release Formulations, *AAPS PharmSciTech.* 19 (2018) 2885–2897. doi:10.1208/s12249-018-1159-0.
- [9] B. Hens, M. Corsetti, R. Spiller, L. Marciani, T. Vanuytsel, J. Tack, A. Talattof, G.L. Amidon, M. Koziolok, W. Weitschies, C.G. Wilson, R.J. Bennink, J. Brouwers, P. Augustijns, Exploring gastrointestinal variables affecting drug and formulation behavior: Methodologies, challenges and opportunities, *Int. J. Pharm.* 519 (2017) 79–97. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.11.063.
- [10] W. Weitschies, O. Kosch, H. Monnikes, L. Trahms, Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57 (2005) 1210–1222. doi:10.1016/j.addr.2005.01.025.
- [11] W. Weitschies, C.G. Wilson, In vivo imaging of drug delivery systems in the gastrointestinal tract, *Int. J. Pharm.* 417 (2011) 216–226. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.07.031.
- [12] E. Hénin, M. Bergstrand, W. Weitschies, M.O. Karlsson, Meta-analysis of Magnetic Marker Monitoring Data to Characterize the Movement of Single Unit Dosage Forms Through the Gastrointestinal Tract Under Fed and Fasting Conditions, *Pharm. Res.* 33 (2016) 751–762. doi:10.1007/s11095-015-1824-x.

- [13] A. Diakidou, M. Vertzoni, K. Goumas, E. Söderlind, B. Abrahamsson, J. Dressman, C. Reppas, Characterization of the Contents of Ascending Colon to Which Drugs are Exposed After Oral Administration to Healthy Adults, *Pharm. Res.* 26 (2009) 2141–2151. doi:10.1007/s11095-009-9927-x.
- [14] M. Vertzoni, A. Diakidou, M. Chatziliadis, E. Söderlind, B. Abrahamsson, J.B. Dressman, C. Reppas, Biorelevant Media to Simulate Fluids in the Ascending Colon of Humans and Their Usefulness in Predicting Intracolonic Drug Solubility, *Pharm. Res.* 27 (2010) 2187–2196. doi:10.1007/s11095-010-0223-6.
- [15] C. Litou, M. Vertzoni, C. Goumas, V. Vasdekis, W. Xu, F. Kesisoglou, C. Reppas, Characteristics of the Human Upper Gastrointestinal Contents in the Fasted State Under Hypo- and A-chlorhydric Gastric Conditions Under Conditions of Typical Drug – Drug Interaction Studies, *Pharm. Res.* 33 (2016) 1399–1412. doi:10.1007/s11095-016-1882-8.
- [16] C. Pentafragka, M. Symillides, M. McAllister, J. Dressman, M. Vertzoni, C. Reppas, The impact of food intake on the luminal environment and performance of oral drug products with a view to in vitro and in silico simulations: a PEARRL review, *J. Pharm. Pharmacol.* 71 (2019) 557–580. doi:10.1111/jphp.12999.
- [17] B. Hens, Y. Tsume, M. Bermejo, P. Paixao, M.J. Koenigsknecht, J.R. Baker, W.L. Hasler, R. Lionberger, J. Fan, J. Dickens, K. Shedden, B. Wen, J. Wysocki, R. Loebenberg, A. Lee, A. Frances, G. Amidon, A. Yu, G. Benninghoff, N. Salehi, A. Talattof, D. Sun, G.L. Amidon, Low Buffer Capacity and Alternating Motility along the Human Gastrointestinal Tract: Implications for in Vivo Dissolution and Absorption of Ionizable Drugs, *Mol. Pharm.* 14 (2017) 4281–4294. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00426.
- [18] M. Koziolok, M. Grimm, D. Becker, V. Iordanov, H. Zou, J. Shimizu, C. Wanke, G. Garbacz, W. Weitschies, Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects Using the Intellicap®System, *J. Pharm. Sci.* 104 (2015). doi:10.1002/jps.24274.
- [19] M. Grimm, M. Koziolok, M. Saleh, F. Schneider, G. Garbacz, J.-P. Kühn, W. Weitschies, Gastric Emptying and Small Bowel Water Content after Administration of Grapefruit Juice Compared to Water and Isocaloric Solutions of Glucose and Fructose: A Four-Way Crossover MRI Pilot Study in Healthy Subjects, *Mol. Pharm.* 15 (2018). doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00919.
- [20] F. Schneider, M. Grimm, M. Koziolok, C. Modeß, A. Dokter, T. Roustom, W. Siegmund, W. Weitschies, Resolving the physiological conditions in bioavailability and bioequivalence studies: Comparison of fasted and fed state, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 108 (2016) 214–219. doi:10.1016/j.ejpb.2016.09.009.
- [21] F. Schneider, R. Beeck, M. Hoppe, M. Koziolok, W. Weitschies, In vitro simulation of realistic gastric pressure profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 107 (2017) 71–77. doi:10.1016/j.ejps.2017.06.037.
- [22] G. Garbacz, S. Klein, W. Weitschies, A biorelevant dissolution stress test device background and experiences, *Expert Opin. Drug Deliv.* 7 (2010). doi:10.1517/17425247.2010.527943.
- [23] M. Anshütz, G. Garbacz, O. Kosch, F. Donath, J. Wiedmann, W. Hoeckh, L. Trahms, B. Schug, W. Weitschies, H. Blume, Characterization of the behavior of alginate-based microcapsules in vitro and in vivo, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 47 (2009).
- [24] C. Reppas, E. Karatza, C. Goumas, C. Markopoulos, M. Vertzoni, Characterization of Contents of Distal Ileum and Cecum to Which Drugs/Drug Products are Exposed During Bioavailability/Bioequivalence Studies in Healthy Adults, *Pharm. Res.* 32 (2015) 3338–3349. doi:10.1007/s11095-015-1710-6.

- [25] A. Diakidou, M. Vertzoni, B. Abrahamsson, J. Dressman, C. Reppas, Simulation of gastric lipolysis and prediction of felodipine release from a matrix tablet in the fed stomach, *Eur. J. Pharm. Sci.* 37 (2009) 133–140. doi:10.1016/j.ejps.2009.02.003.
- [26] D.M. Mudie, G.L. Amidon, G.E. Amidon, Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing., *Mol. Pharm.* 7 (2010) 1388–405. doi:10.1021/mp100149j.
- [27] C. Schiller, C.-P. Frohlich, T. Giessmann, W. Siegmund, H. Monnikes, N. Hosten, W. Weitschies, Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 22 (2005) 971–979. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02683.x.
- [28] D.M. Mudie, K. Murray, C.L. Hoad, S.E. Pritchard, M.C. Garnett, G.L. Amidon, P.A. Gowland, R.C. Spiller, G.E. Amidon, L. Marciani, Quantification of Gastrointestinal Liquid Volumes and Distribution Following a 240 mL Dose of Water in the Fasted State, *Mol. Pharm.* 11 (2014) 3039–3047. doi:10.1021/mp500210c.
- [29] S. Klein, The use of biorelevant dissolution media to forecast the in vivo performance of a drug., *AAPS J.* 12 (2010) 397–406. doi:10.1208/s12248-010-9203-3.
- [30] J. Arnal, I. Gonzalez-Alvarez, M. Bermejo, G.L. Amidon, H.E. Junginger, S. Kopp, K.K. Midha, V.P. Shah, S. Stavchansky, J.B. Dressman, D.M. Barends, Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Aciclovir, *J. Pharm. Sci.* 97 (2008) 5061–5073. doi:10.1002/jps.21392.
- [31] Q. Wang, N. Fotaki, Y. Mao, Dissolution Biorelevant Dissolution: Methodology and Application in Drug Development, (n.d.). doi:10.14227/DT160309P6.
- [32] M. Vertzoni, N. Fotaki, E. Nicolaidis, C. Reppas, E. Kostewicz, E. Stippler, C. Leuner, J. Dressman, Dissolution media simulating the intraluminal composition of the small intestine: physiological issues and practical aspects, *J. Pharm. Pharmacol.* 56 (2004) 453–462. doi:10.1211/0022357022935.
- [33] E. Nicolaidis, E. Galia, C. Efthymiopoulos, J.B. Dressman, C. Reppas, Forecasting the In Vivo Performance of Four Low Solubility Drugs from Their In Vitro Dissolution Data, *Pharm. Res.* 16 (1999) 1876–1882. doi:10.1023/A:1018959511323.
- [34] M. Koziolok, G. Garbacz, M. Neumann, W. Weitschies, Simulating the Postprandial Stomach: Physiological Considerations for Dissolution and Release Testing, *Mol. Pharm.* 10 (2013) 1610–1622. doi:10.1021/mp300604u.
- [35] D. Cassilly, S. Kantor, L.C. Knight, A.H. Maurer, R.S. Fisher, J. Semler, H.P. Parkman, Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy, *Neurogastroenterol. Motil.* 20 (2008) 311–319. doi:10.1111/j.1365-2982.2007.01061.x.
- [36] H. Shibata, H. Yoshida, K.-I. Izutsu, Y. Goda, Use of bicarbonate buffer systems for dissolution characterization of enteric-coated proton pump inhibitor tablets, *J. Pharm. Pharmacol.* 68 (2016) 467–474. doi:10.1111/jphp.12540.
- [37] H.M. Fadda, H.A. Merchant, B.T. Arafat, A.W. Basit, Physiological bicarbonate buffers: stabilisation and use as dissolution media for modified release systems, *Int. J. Pharm.* 382 (2009) 56–60. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.08.003.
- [38] J. Dressman, J. Krämer, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, 2005. <http://www.copyright.com/> (accessed March 11, 2019).
- [39] M. Minekus, The TNO Gastro-Intestinal Model (TIM), in: *Impact Food Bioact. Heal.*, Springer International Publishing, Cham, 2015: pp. 37–46. doi:10.1007/978-3-319-16104-4\_5.
- [40] E.C. Thuenemann, G. Mandalari, G.T. Rich, R.M. Faulks, Dynamic Gastric Model (DGM), in: *Impact Food Bioact. Heal.*, Springer International Publishing, Cham, 2015: pp. 47–59. doi:10.1007/978-3-319-16104-4\_6.

- [41] G. Garbacz, R.-S. Wedemeyer, S. Nagel, T. Giessmann, H. Mönnikes, C.G. Wilson, W. Siegmund, W. Weitschies, Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics in vivo physical stresses, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 70 (2008) 421–428. doi:10.1016/j.ejpb.2008.05.029.
- [42] S. Klein, G. Garbacz, M. Pišlar, I. Locatelli, C. Liu, W. Weitschies, W. Siegmund, A. Mrhar, M. Bogataj, The role of individual gastric emptying of pellets in the prediction of diclofenac in vivo dissolution, *J. Control. Release.* 166 (2013). doi:10.1016/j.jconrel.2012.12.032.
- [43] G. Garbacz, H. Blume, W. Weitschies, Investigation of the dissolution characteristics of nifedipine extended-release formulations using USP Apparatus 2 and a novel dissolution apparatus, *Dissolution Technol.* 16 (2009).
- [44] G. Garbacz, B. Golke, R.-S. Wedemeyer, M. Axell, E. Söderlind, B. Abrahamsson, W. Weitschies, Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses, *Eur. J. Pharm. Sci.* 38 (2009) 147–155. doi:10.1016/j.ejps.2009.06.010.
- [45] G. Garbacz, W. Weitschies, Investigation of dissolution behavior of diclofenac sodium extended release formulations under standard and biorelevant test conditions, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36 (2010) 518–530. doi:10.3109/03639040903311081.
- [46] S. Conti, L. Maggi, L. Segale, E. Ochoa Machiste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault, Matrices containing NaCMC and HPMC, *Int. J. Pharm.* 333 (2007) 136–142. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.11.059.
- [47] S. Conti, L. Maggi, L. Segale, E. Ochoa Machiste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault, Matrices containing NaCMC and HPMC, *Int. J. Pharm.* 333 (2007) 143–151. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.11.067.
- [48] F.E. Estevez-Carrizo, S. Parrillo, M.C. Ercoli, F.T. Estevez-Parrillo, Single-Dose Relative Bioavailability of a New Quetiapine Fumarate Extended-Release Formulation: A Postprandial, Randomized, Open-Label, Two-Period Crossover Study in Healthy Uruguayan Volunteers, *Clin. Ther.* 33 (2011) 738–745. doi:10.1016/j.clinthera.2011.05.002.
- [49] G. Garbacz, B. Golke, R.-S. Wedemeyer, M. Axell, E. Söderlind, B. Abrahamsson, W. Weitschies, Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses, *Eur. J. Pharm. Sci.* 38 (2009). doi:10.1016/j.ejps.2009.06.010.
- [50] G. Garbacz, U. Adam, B. Schug, H. Blume, W. Weitschies, Nifedipine delayed release tablets with various galenics, *Dtsch. Apotheker Zeitung.* 149 (2009).
- [51] D. Memis, A. Turan, B. Karamanlioglu, T. Guler, A. Yurdakoc, Z. Pamukcu, N. Turan, Effect of Preoperative Oral Use of Erythromycin and Nizatidine on Gastric pH and Volume, *Anaesth. Intensive Care.* 30 (2002) 428–432. doi:10.1177/0310057X0203000404.
- [52] L. Kalantzi, K. Goumas, V. Kalioras, B. Abrahamsson, J.B. Dressman, C. Reppas, Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies., *Pharm. Res.* 23 (2006) 165–76. doi:10.1007/s11095-005-8476-1.
- [53] M. Vertzoni, N. Fotaki, E. Nicolaidis, C. Reppas, E. Kostewicz, E. Stippler, C. Leuner, J. Dressman, Dissolution media simulating the intraluminal composition of the small intestine: physiological issues and practical aspects, *J. Pharm. Pharmacol.* 56 (2004) 453–462. doi:10.1211/0022357022935.
- [54] E.L. McConnell, H.M. Fadda, A.W. Basit, Gut instincts: Explorations in intestinal physiology and drug delivery, *Int. J. Pharm.* 364 (2008) 213–226. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.05.012.

- [55] F. Liu, H.A. Merchant, R.P. Kulkarni, M. Alkademi, A.W. Basit, Evolution of a physiological pH 6.8 bicarbonate buffer system: application to the dissolution testing of enteric coated products., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 78 (2011) 151–7. doi:10.1016/j.ejpb.2011.01.001.
- [56] R. Bodmeier, X. Guo, R.E. Sarabia, P.F. Skultety, The influence of buffer species and strength on diltiazem HCl release from beads coated with the aqueous cationic polymer dispersions, Eudragit RS, RL 30D., *Pharm. Res.* 13 (1996) 52–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8668678> (accessed March 11, 2019).
- [57] K.G. Wagner, R. Gruetzmann, Anion-induced water flux as drug release mechanism through cationic Eudragit RS 30D film coatings., *AAPS J.* 7 (2005) E668-77. doi:10.1208/aapsj070367.
- [58] V.C. Ibekwe, H.M. Fadda, E.L. McConnell, M.K. Khela, D.F. Evans, A.W. Basit, Interplay between intestinal pH, transit time and feed status on the in vivo performance of pH responsive ileo-colonic release systems., *Pharm. Res.* 25 (2008) 1828–35. doi:10.1007/s11095-008-9580-9.
- [59] V.C. Ibekwe, F. Liu, H.M. Fadda, M.K. Khela, D.F. Evans, G.E. Parsons, A.W. Basit, An investigation into the in vivo performance variability of pH responsive polymers for ileo-colonic drug delivery using gamma scintigraphy in humans., *J. Pharm. Sci.* 95 (2006) 2760–6. doi:10.1002/jps.20742.
- [60] J.J. Sheng, D.P. McNamara, G.L. Amidon, Toward an In Vivo Dissolution Methodology: A Comparison of Phosphate and Bicarbonate Buffers, *Mol. Pharm.* 6 (2009) 29–39. doi:10.1021/mp800148u.
- [61] D.P. McNamara, K.M. Whitney, S.L. Goss, Use of a physiologic bicarbonate buffer system for dissolution characterization of ionizable drugs., *Pharm. Res.* 20 (2003) 1641–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14620520> (accessed March 11, 2019).

### III. List of other (not included in the achievement mentioned in point I) published scientific papers and indicators of scientific achievements

#### A) Scientific publications in journals in the Journal Citation Reports (JRC) database

Total number of articles: 21 Cumulative impact factor: IF: 78,193 KBN/MniSW: 735

1. Garbacz, S. Klein, W. Weitschies. Dissolution stress test device – background and experiences. *Expert Opin. Drug Deliv.* 7 (2010) 1251-61. IF: 4,482, KBN/MniSW: 40

My contribution to the creation of this work consisted in formulating the research hypothesis and carrying out experiments consisting in conducting dissolution tests, interpreting the results of release tests, reviewing the literature data, and writing the initial version of the manuscript. I estimate my percentage share at 60%.

2. D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, F. Eisenächer, Klein S, W. Weitschies. An oral-controlled release drug delivery system for liquid and semisolid dosage formulations. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 4 (2011) 1183-1185. IF: 1,432, KBN/MNiSW 25

My contribution to the creation of this work consisted in creating an innovative dosage form and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 5%.

3. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, F. Eisenächer, Klein S, W. Weitschies. A novel liquefied gas based oral controlled release drug delivery system for liquid dosage formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 81 (2012) 334-338. IF: 3,826, KBN/MNiSW 40

My contribution to the creation of this work was to create innovative forms of the drug, plan the research and co-create the manuscript. My estimated percentage is 5%.

4. Garbacz and S. Klein. (2012) Dissolution testing of oral modified-release dosage forms. *J. Pharm. Pharmacol.* 64, 944-968. IF: 2,033, KBN/MNiSW 25

My contribution to the creation of this work consisted in formulating the research hypothesis and performing experiments consisting in conducting release tests, the results of which were included in Fig. 10 and 11, interpretation of the results of release tests and literature data, writing the introductory version of the Chapters: Introduction, GI passage of MR formulations, GI transit times, GI tracts and stresses, GI tracts, Artificial digestive system, Rotating beaker apparatus, Dynamic gastric model, Dissolution stress test device. I estimate my percentage share at 60%.

5. S.Klein, G. Garbacz, M. Pišlar, I. Locatelli, C. Liu, W. Weitschies, W. Siegmund, A. Mrhar, M. Bogataj. The role of individual gastric emptying of pellets in the prediction of diclofenac in vivo dissolution. *J. Control. Release.* 66 (2013) 286-293. IF: 7,261, KBN/MNiSW 45



My contribution to the creation of this work consisted in planning of the dissolution tests, performing the dissolution testing in a paddle apparatus and dissolution stress test device, analysis of results and co-creation of a manuscript. I estimate my percentage share at 25%.

6. Koziolok, G. Garbacz, M. Neumann, W. Weitschies. Simulating the postprandial stomach: physiological considerations for dissolution and release testing. *Mol. Pharm.* 10 (2013) 1610-1622. IF: 4,787, KBN/MNiSW 45

My contribution to this work consisted in defining the concept of publication and the scope of the analyzed literature and on co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 20%.

7. Koziolok, G. Garbacz, M. Neumann, W. Weitschies. Simulating the postprandial stomach: biorelevant test methods for the estimation of intragastric drug dissolution. *Mol. Pharm.* 10 (2013) 2211-2221. IF: 4,787, KBN/MniSW 45

My contribution to this work consisted in defining the concept of publication and the scope of the analyzed literature and on co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 20%.

8. Adrjanowicz, K. Kaminski, P. Włodarczyk, K. Grzybowska, M. Tarnacka, D. Zakowiecki, G. Garbacz, M. Paluch and S. Jurga. Molecular dynamics of itraconazole at ambient and high pressure. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (2013) 20742-20752. IF: 4,198, KBN/MniSW: 35

My contribution to the creation of this work consisted in the selection of the substance being the subject of research and co-creation of the manuscript. I estimate my contribution to 10%.

9. Adrjanowicz, K. Kaminski, P. Włodarczyk, K. Grzybowska, M. Tarnacka, D. Żakowiecki, G. Garbacz, M. Paluch and S. Jurga. Molecular Dynamics of Supercooled Pharmaceutical Agent Posaconazole Studied via Differential Scanning Calorimetry, Dielectric and Mechanical Spectroscopies. *Mol. Pharm.* 10 (2013) 3934-3945. IF: 4,787, KBN/MniSW: 45

My contribution to this work consisted in defining the problem, selecting the substance being studied and co-creating the manuscript. I estimate my contribution to 10%.

10. Wilde, M. Bock, G. Glöckl, G. Garbacz, W. Weitschies. Development of a pressure-sensitive glyceryl tristearate capsule filled with a drug-containing hydrogel. *Int. J. Pharm.* 461 (2013) 296-300. IF: 3,785, KBN/MniSW: 35

My contribution to the creation of this work consisted in planning and performing dissolution tests using the dissolution stress test device, analyzing the results and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 25%.

11. M. Koziolok, K. Görke, M. Neumann, G. Garbacz, W. Weitschies. Development of a bio-relevant dissolution test device simulating mechanical aspects present in the fed stomach. Eur. J. Pharm. Sci. 57 (2014) 250-256. IF: 3,850, KBN/MniSW: 40

My contribution to the creation of this work consisted in co-creating the specification and construction of the apparatus, planning and performing release tests, analyzing the results and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 20%.

12. F. Eisenächer, G. Garbacz, K. Mäder. (2014) Physiological relevant in vitro evaluation of polymer coats for gastroretentive floating tablets. Eur. J. Pharm. Biopharm. 88, 778-786. IF: 3,850, KBN/MniSW: 40

My contribution to the creation of this work consisted in the planning and execution of dissolution tests, the interpretation of research results in the context of literature data and the writing of the initial version of the manuscript. I estimate my percentage share at 20%.

13. L. Wilde, M. Bock, M. Wolf, G. Glöckl, G. Garbacz, W. Weitschies. Development of pressure-sensitive dosage forms with a core liquefying at body temperature. Eur. J. Pharm. Biopharm. 86 (2014) 507-513. IF: 3,850, KBN/MniSW: 40

My contribution to the creation of this work consisted in planning and performing dissolution stress test device release tests, analyzing the results and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 25%.

14. M. Koziolok, M. Grimm, G. Garbacz, J. P. Kühn, W. Weitschies. Intragastic volume changes after intake of a high-caloric, high-fat standard breakfast in healthy human subjects investigated by MRI. Mol. Pharm. 11 (2014) 1632-1639. IF: 4,384, KBN/MniSW: 45

My contribution to the creation of this work consisted in planning and carrying out research, analyzing the results and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 15%.

15. M. Drechsler, G. Garbacz, R. Thomann, R. Schubert. Development and evaluation of chitosan and chitosan/Kollicoat® Smartseal 30 D film-coated tablets for colon targeting. Eur. J. Pharm. Biopharm 88 (2014) 807-815. IF: 3,850, KBN/MniSW: 40

My contribution to the creation of this work consisted in planning and carrying out research into the release in the stress test device, analyzing the results and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 20%.

16. M. Koziolok, M. Grimm, D. Becker, V. Jordanov, H. Zou, J. Shimizu, C. Wanke, G. Garbacz, W. Weitschies. Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects Using the Intellicap(®) System. J Pharm Sci. 104 (2015) 2855-2863. IF: 2,641, KBN/MniSW: 30

My contribution to the creation of this work consisted in planning and carrying out research, analyzing the results and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 15%.

17. R Wulff. G-M Rappen, M. Koziolok, G. Garbacz, C. S. Leopold, Controlled release of acidic drugs in compendial and physiological hydrogen carbonate buffer from polymer

blend-coated oral solid dosage forms. *Eur J Pharm Sci.* 77 (2015) 246-253. IF: 3,773, KBN/MniSW: 35

My contribution to the creation of this work consisted in planning and carrying out research, analyzing the results and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 25%.

18. M. Grimm, M. Koziolok, M. Saleh, F. Schneider, G. Garbacz, J.P. Kühn, W. Weitschies: Gastric Emptying and Small Bowel Water Content after Administration of Grapefruit Juice Compared to Water and Isocaloric Solutions of Glucose and Fructose: A Four-Way Crossover MRI Pilot Study in Healthy Subjects. *Mol Pharm.* 2 (2017) 548-559. IF: 4,556, KBN/MniSW: 40

My contribution to this work consisted in planning and carrying out research, developing an analytical method for determining sugars in the tested beverages, analyzing the results and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 15%.

19. D. Haznar-Garbacz, E. Kaminska, D. Zakowiecki, M. Lachmann, K. Kaminski, G. Garbacz, P. Dorożyński, P. Kulinowski: Melts of Octaacetyl Sucrose as Oral-Modified Release Dosage Forms for Delivery of Poorly Soluble Compound in Stable Amorphous Form. *AAPS PharmSciTech.* 2 (2017):951-960. IF: 2,666, KBN/MniSW: 25

My contribution to the creation of this work was to help in the creation of an innovative dosage form and performing the dissolution studies as well as co-creation of the manuscript. I estimate my contribution to 10%.

20. M. Neumann, F. Schneider, M. Koziolok, G. Garbacz, W. Weitschies: A novel mechanical antrum model for the prediction of the gastroretentive potential of dosage forms. *Int J Pharm.* 1-2 (2017) 63-70. IF: 3,862, KBN/MniSW: 40

My contribution to the creation of this work consisted in co-creating the specification and construction of the apparatus, planning and performing dissolution tests, analyzing the results and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 20%.

21. A. Kozyra, N. A. Mugheirbi, K. J. Paluch, G. Garbacz, L. Tajber.: Phase Diagrams of Polymer-Dispersed Liquid Crystal Systems of Itraconazole/Component Immiscibility Induced by Molecular Anisotropy. *Mol Pharm.* 11 (2018) 5192-5206. IF: 4,556, KBN/MniSW: 40

My contribution to this work consisted in defining the problem, selecting the substance being studied and co-creating the manuscript. I estimate my contribution to 10%.

22. D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, W. Weitschies.: Development of oral foams for topical treatment of inflammatory bowel disease. *J Drug Del Sci and Technol*, 2019 in press: doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.022. IF: 2,297, KBN/MniSW: 15

My contribution to this work consisted in defining the research problem, selecting the model substance and co-creating the manuscript. I estimate my percentage share at 5%.

## B) International and national patents granted

1. LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626 Andernach, Asmussen, Bodo, Dr.,; Garbacz, Grzegorz, Nagel, Stefan, Omer-Adam, Mahmoud A. Schiller, Christiane, Weitschies, Werner, [DE] Arzneimittel mit Hefe [EN] Medicament, useful for controlled, Continuous or supernumerary medicinal products, harmless, alcoholic fermentation enabled yeast, carbohydrates and water in a separate compartment. Territorial scope of patent protection - Germany, patent no. 102007041588, notified on 01.09.2007.

My contribution to the creation of this patent consisted in the development of drug carriers and methods of production and methods of characterization. I estimate my percentage share at 20%.

2. Garbacz, Grzegorz, Weitschies, Werner, Wirkstofffreisetzungsvorrichtung und

Verfahren zur Ermittlung des Freisetzungsverhaltens peroraler Arzneiformen. Dissolution test device and method for determining the behavior of peroral dosage forms Territorial scope of patent protection - Germany, patent no. 102008044342, filed 04.12.2008.

My contribution to the creation of this patent consisted in developing the construction of the device and test programs and experimental protocols. My estimated share amounts to 50%.

3. Garbacz, Grzegorz, Nagel, Stefan, Omer-Adam, Mahmoud, Weitschies, Werner.

[DE] Orales therapeutisches System und seine Verwendung, [EN] Oral dosage form, useful to administer agent to human / animal and organism or its (patho) physiological conditions, the body contains an active agent formulation and blowing agent. Territorial scope of patent protection - Germany, patent no. 102009027938, submitted on July 22, 2009.

My contribution to the creation of this patent consisted in developing the principle of operation and construction of an innovative therapeutic system. I estimate my percentage share at 35%.

4. Baguhl, Romy, Below, Harald, Deuter, Anne, Domanski, Gregory, Fronczyk, Olga, Garbacz, Grzegorz. [DE] Freisetzungstestsystem zur Simulation der Zustandsveränderung von medizinischen Wirkstoffen (dissolution system for the change of state of active pharmaceutical ingredients). Territorial scope of patent protection - PCT, the whole world, patent no. 102016120019, filed on 20/10/2016.

My contribution to the creation of this patent consisted in developing the principle of operation and the construction of an innovative test device. I estimate my contribution to 50%.

C) Inventions and utility and industrial designs that have obtained protection and have been issued at international or national exhibitions or fairs

1. Verbal brands, pHysio-grad, pHysio-stat application 2012 for dynamic pH controllers developed in 2011-2012 and presented at the AAPS annual meeting 2014 San Antonio USA.

2. CytoVessel - a hermetic dissolution system for bio-relevant characterization of drugs - an invention developed as part of PCT102016120019. AAPS annual meeting 2016 Denver USA.

D) Monographs, scientific publications in international or national magazines other than those in the database referred to in point II A:

Grzegorz Garbacz, Sandra Kelin, Werner Weitschies, 2012, Predictive Dissolution Testing - Concepts and Challenges, IPI International Pharmaceutical Industry, 4, 2, 26-34.

My contribution to the creation of this work consisted in the preparation of basic research, the completion of the experimental part of the work and the preparation of the manuscript. My contribution is estimated at 50%.

Grzegorz Garbacz, Dorota Haznar, 2009, Selected aspects of modified-release drug technology, *Pharmacja Polska* 65, 10, 749-757.

My contribution to the creation of this work consisted in the preparation of the manuscript. My contribution is estimated at 50%.

Grzegorz Garbacz, Predictive Dissolution Testing: Stress Your Formulation, Not Yourself, 2014, interview and information article for the Controlled Release Society, <https://www.controlledreleasesociety.org/publications/crs-inside-track/predictive-dissolution-testing-stress-Your-formulation-not-yourself>

E) Collective studies, catalogs of collections, documentation of research works, expert opinions, works and artistic works

No collective studies, catalogs of collections, documentation of research works, expert opinions, works and artistic works performed.

F) Total impact factor according to the Journal Citation Reports (JCR), according to the year of publication: 108.801.

G) Number of publications cited according to the Web of Science (WoS) database: 601 (522 without self-citations)

H) Hirsch index according to the Web of Science database (WoS): 14 (19/03/2019)

List of scientific achievements developed in relation to the application for academic promotion for the postdoctoral degree (19/03/2019).

<b>TOTAL ADDITION (along with works constituting the academic achievement of the postdoctoral researcher)</b>			
	number of publications	Impact factor (IF)	score KBN/MNiSW
Research papers with IF	30	97,499	959
Research papers without IF	1		1
Review articles	3	11,302	70
Supplements and comments**	-	-	-
Other works***	-	-	-
Textbooks and monographies	-	-	-
Book chapters	-	-	-
<b>Total addition</b>	<b>34</b>	<b>108,801</b>	<b>1030</b>
Patents and inventions.	4	<b>h-index: number of citations liczba cytowań (without autocitations): Web of Science</b>	14
			601
Pending patent applications			522

Table was shorten form the polis version

## I) Managing international and national research projects and participation in such projects

National projects implemented on the territory of the Republic of Poland:

1. Implementation of an innovative method of assessing the release and absorption of neurological drugs in the gastrointestinal tract. Implementation of the innovative method of absorption of gastrointestinal tract. POIR.01.02.00-00-0011 / 17, NCBIR 2017, team leader, senior researcher, consortium member

National projects implemented on the territory of the Federal Republic of Germany:

1. ZIM SOLO: Entwicklung eines biorelevanten Freisetzungsgäräts für schnell freisetzende orale Darreichungsformen (Development of bio-relevant dissolution stress test device for immediate release dosage forms). ZIM Solo, EP120961, Bundesministerium für Wirtschaft und Energie / Euronorm GmbH, 1/10/2012 - 31/12/2013. The role in the project: team leader, senior researcher.

2. TBI: Entwicklung eines pH-Regulationssystems für biorelevante Prüf Flüssigkeiten (development of pH controller for bio-relevant dissolution media). V-630-VB275-2012 / 229, Ministerium für Wirtschaft Bau und Tourismus MV / Technologie-Beratungs-Institut GmbH, 01/11/2012 - 31/03/2015. Project co-implemented with the Department of Biopharmaceutical

and Pharmaceutical Technology at the University of Greifswald. The role in the project: project leader, team leader, senior researcher, consortium member.

3. ZIM SOLO: Entwicklung eines Mess- und Antriebsübertragungssystems für pH Regulationssysteme zur biorelevanten Analyse oraler Darreichungsformen mit Arzneibuch-Testmethoden. (Development of pH control for bio-relevant testing of oral medicines using pharmacopoeial methods). ZIM Solo, EP140395, Bundesministerium für Wirtschaft und Energie / Euronorm GmbH, 01/09/14 - 31/08/2015. The role in the project: team leader, senior researcher.

4. BMBF: Entwicklung und Validierung eines artifiziellen Freisetzungsmediums von von Testalgorithmen zur biorelevanten Simulation von Dickdarmflüssigkeiten (development and validation of modular media and test algorithms for bio-relevant simulation of colonic fluids). Tech-Dat 03IPT612C, Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, 01/09/2013 - 31/08/2016. Project co-realized with the Center of Drug Absorption and Transport at the University of Greifswald. Role in the project: team leader, senior researcher, consortium member.

5. AiF: Entwicklung und Validierung von Testvorrichtungen zur biorelevanten Charakterisierung oraler Darreichungsformen mit toxischen Wirkstoffen (Development and validation of tests for the bio-relevant characterization of oral marketing precautions). ZIM Verbundprojekt, ZF4033601 AJ5, Bundesministerium für Wirtschaft und Energie / AiF-Projekt GmbH, 01/10/2015 - 30/09/2017. Project co-implemented with the Institut für Hygiene und Umweltmedizin at the University of Greifswald. Role in the project: project leader, team leader, senior researcher, consortium member.

## J) International and national awards for scientific or artistic activity

1. Ludwig Bölkow Nachwuchspreis (Ludwig Bölkow award for young scientists) 2009, Government of Mecklenburg-Pomerania, Federal Republic of Germany, award for achievements in research and development on innovative methods of preclinical characterization of solid oral dosage forms.

2. Ludwig Bölkow Technologiepreis (Ludwig Bölkow in the field of technology) 2016, Government of Mecklenburg-Pomerania, Federal Republic of Germany, award for the development and implementation of dynamic pH controllers pHysio-stat and pHysio-grad for bio-equivalent simulation of intestinal conditions in release studies.

## K) Presentation of papers at international and national thematic conferences

1. G. Garbacz, J. Mazgalski, W. Weitschies, 2011, Biorelevant dissolution stress test device for immediate release products, RCPE meeting, Graz, Austria.

2. G. Garbacz, J. Mazgalski, M. Poetzsch, W. Weitschies, 2012, Dissolution of ranolases. ER tablets under standard and biorelevant test conditions, APV world meeting Istanbul, Turkey.

3. G. Garbacz, W. Weitschies, 2012, Predictive dissolution testing - background and experience, DPHG Jahrestagung, Greifswald, Germany.
4. G. Garbacz, 2014, Insight into gastro-intestinal physiology, Galenus Workshop Greifswald, Germany.
5. G. Garbacz, 2015, Dissolution of modified release tablets with quetiapine, bio-relevant test conditions, European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), Barcelona, Spain.
6. G. Garbacz, 2015, Estimating the in vivo drug delivery of the modified biorelevant stress tester, PhysChem Forum Japan, Shimamoto Town, Japan.
7. G. Garbacz, 2018, Use of HPLC in bio-predictive dissolution testing. Chrom-Forum Hamburg, Germany.

### III. Didactic and popularizing achievements as well as information about the international cooperation of the postdoctoral student

#### A) Participation in European programs and other international and national programs

1. Erforschung einer Plattformtechnologie für eine innovative Arzneiform mit verlängerter Magenverweildauer und kontrollierter Wirkstofffreisetzung "Gastromax" (DEVELOPMENT OF MODERN TECHNOLOGY FOR ANASTORED INTERRUPTED CONTENT FEELMENT FORM, 13N11368 - 13N11370, BMBF and LTS Lohmann Therapiesysteme, 2012. Role in the project: researcher project.
2. Implementation of innovative methods of assessing the release and absorption of drugs in the gastrointestinal tract. RPWP.01.02.00-IZ-00-30-002 / 16, Office of the Marshal of the Wielkopolska Voivodeship (Local Government), November 1, 2016 - September 30, 2019. The role in the project: a subcontractor, a senior researcher, an expert in the field of biopharmacy, a manager of pre-clinical evaluation of the form of the drug.
3. Innovative methodology for medicinal products at the development stage of POIR.04.01.04-00-0142 / 17, NCBIR 2019, co-author of the project, biopharmaceutical expert, consortium member.

#### B) Active participation in international and national scientific conferences.

1. G. Garbacz, W. Weitschies, 2011, Dissolution of Quetiapine ER tablets under bio-relevant stress conditions, ADMET, Monachium, Niemcy.
2. G. Garbacz, J. Mazgalski, S. Klein, W. Weitschies, 2011, Dissolution of pioglitazone 45 mg tablets under simulated fasting conditions of standard bioequivalence studies, CRS annual meeting, Washington, USA.



3. G. Garbacz, W. Weitschies, 2011, Dissolution test device simulating standard fasting conditions of bioequivalence studies, CRS annual meeting, Washington, USA.
4. D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, F. Eisenächer, S. Klein, W. Weitschies, 2011, An oral controlled release drug delivery system for liquid and semisolid dosage formulations, CRS annual meeting, Washington, USA.
5. M. Koziolok, G. Garbacz, W. Weitschies, 2012, Simulating Intragastic Velocity Profiles of Solid Oral Dosage Forms with the Fed Stomach Model (FSM), APV, Istanbul, Turcja.
6. D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, W. Weitschies, 2012, Dissolution media dependent susceptibility of amitriptyline 75 mg ER to biorelevant mechanical stresses, APV, Istanbul, Turcja.
7. G. Garbacz, M. Pötzsch, J. Mazgalski, W. Weitschies, 2012, Dissolution of Ranolazine ER tablets under standard and biorelevant test conditions, CRS annual meeting, Québec City, Kanada.
8. G. Garbacz, S. Klein, W. Weitschies, 2012, Dissolution of Ranolazine ER tablets under standard and biorelevant mechanical stress conditions, CRS annual meeting, Québec City, Kanada.
9. G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, S. Klein, W. Weitschies, 2012, Automated system for pH regulation and monitoring of hydrogen carbonate buffers, AAPS annual meeting, Chicago, USA.
10. G. Garbacz, D. Żakowiecki, J. Mazgalski, S. Klein, W. Weitschies, 2012, Evaluation of the dissolution behavior of Adefovir Dipivoxil 10 mg immediate release tablets (Hepsera®) under standard and biorelevant stress test conditions, AAPS annual meeting, Chicago, USA.
11. D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, W. Weitschies, 2012 Estimation of the mechanical robustness of Amitriptyline ER Tables using texture analyzer and biorelevant dissolution stress test device, AAPS annual meeting, Chicago, USA.
12. G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein, 2013, pHysio-grad® - a dynamic system for the simulation of physiological pH-gradients using hydrogen carbonate buffers, AAPS annual meeting, San-Antonio, USA.
13. G. Garbacz, M. Grube, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein, 2013, Measuring the pH in the diffusion boundary layer adjacent to the particle surface of a dissolving ionizable compound, AAPS annual meeting, San-Antonio, USA.
14. G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein, 2013, pHysio-stat® - an automated system for pH regulation and monitoring of biorelevant media based on Hydrogen Carbonate buffers, AAPS annual meeting, San-Antonio, USA.
15. G. Garbacz, D. Żakowiecki, W. Weitschies, 2013, Evaluation of the dissolution behavior of ESOMEprazole MUPS tablets under standard and biorelevant stress test conditions, AAPS annual meeting, San-Antonio, USA.
16. G. Garbacz, G. M. Rappen, M. Koziolok, W. Weitschies, 2014, Dissolution of mesalazine 800 mg MR tablets under standard conditions and conditions of bio-relevant stresses, APV world meeting, Lizbona, Portugalia.
17. G. Garbacz, B. Milanowski, A. Hejduk, J. Lulek, 2015, Dissolution of Niacin ER tablets under standard and Biorelevant test conditions, AAPS annual meeting, Orlando, USA.
18. G. Garbacz, B. Kołodziej, 2015, Super Smart Pill, - a novel drug delivery device for targeted therapy of the GUT, AAPS annual meeting, Orlando, USA.
19. B. Kołodziej, A. Deuter, D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, 2015, Modified Paddle Shaft for pH adjustment and monitoring in the USP apparatus 2, AAPS annual meeting, Denver, USA.

20. B. Kołodziej, A. Deuter, D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, 2015, Modified Paddle Shaft for pH adjustment and monitoring in the USP apparatus 2, AAPS annual meeting, Denver, USA.
21. B. Kołodziej, A. Deuter, D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, 2016, Adjustment and Monitoring of Hydrogen Carbonate Buffers in the USP Apparatus 2 Using Modified Paddle, AAPS annual meeting, Denver, USA.
22. R. Baguhl, D. Haznar-Garbacz, O. Fronczyk, H. Below, A. Deuter, G. Garbacz. 2016, Development of Novel System for Dissolution Testing of Cytostatic Drugs: Assessment of Contamination Risk and Material Performance, AAPS annual meeting, Denver, USA.
23. R. Baguhl, A. Deuter, K. Schmidt, O. Fronczyk, D. Haznar-Garbacz, H. Below, G. Garbacz, 2017, Disposable Test Devices for Dissolution Testing Of Cytostatic Drugs, APGI Kraków, Polska
24. D. Haznar-Garbacz, E. Kamińska, D. Żakowiecki, M. Lachmann, K. Kamiński, G. Garbacz, 2017, Novel Oral Modified Release System for Poorly Soluble Compound, Nifedipine: A Model BCS Class II Drug, AAPS annual meeting, Denver, USA.
25. R. Baguhl, D. Haznar-Garbacz, E. Maievskiy, G. Banach, M. Lachmann, G. Garbacz, 2018, Cyto Vessel – a novel device for contamination free dissolution testing, APV, Granada, Hiszpania.
26. E. Maievskiy, D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, G. Banach, 2018, BIDISSTED in Pharmacokinetics, Deterministic and statistical approach, APV, Granada, Hiszpania.
27. G.-M. Rappen, W. Weitschies, D. Haznar-Garbacz, G. Garbacz, 2018, Predictive dissolution test for immediate release tablets, UNGAP Meeting, Leuven, Belgia.
28. D. Haznar-Garbacz, K. Żurakowska, M. Bawiec, J. Paszkowska, B. Kołodziej, G. Garbacz, G. Banach, 2018, Modelowanie farmakokinetyczne in silico na podstawie testów dostępności farmaceutycznej, 2018, MKNOL, Warszawa, Polska.
29. K. Żurakowska, G. Banach, G. Garbacz, D. Haznar-Garbacz, 2018, Optymalizacja badania dostępności farmaceutycznej leku jako elementu oceny leków, MKNOL, Warszawa, Polska.
30. D. Haznar-Garbacz, R. Baguhl, J. Paszkowska, G. Garbacz, 2018, CytoVessel – a novel hermetic dissolution system for hazardous drugs, AAPS, Washington, USA.

### C) Participation in the organizational committees of international and national scientific conferences

No participation in the organizational committees of international and national scientific conferences

### D) Received awards and distinctions other than those mentioned in point II J

No prizes or distinctions other than those mentioned in point II J

### E) Participation in consortia and research networks

ORBIS (Open Research Biopharmaceutical Internships Support) as part of the Marie Skłodowska-Curie Actions (MSCA) of the Framework Program of the European Commission,

Horizon 2020, (H2020-MSCA-RISE-2017). The role in the project: leader of WP3 work package, a consortium member.

UNGAP European Network on Understanding Gastrointestinal Absorption-related Processes (UNGAP) European Commission Initiative CA16205, COST action, 2018 - 2023. Role in the project: national coordinator, consortium member.

F) Project management carried out in cooperation with scientists from other Polish and foreign centers and in cooperation with entrepreneurs other than those mentioned in point II - I

International project implemented by economic entities in the territory of the Republic of Poland and the Federal Republic of Germany:

EUROSTARS: Technology platform for bio-relevant dissolution. Tested by the European Commission (EUREKA / DLR GmbH / NCBIR), E! 12102 PREDICT, 30/09/2018 - 31/08/2020. Project co-realized with Hexal AG, AutoSoft GmbH and PozLab. Role in the project: project leader, team leader, senior researcher, consortium member.

G) Participation in editorial committees and scientific councils of magazines

European Journal of Pharmaceutical Science, 2015 -2019, Elsevier, editorial board member.

H) Membership in international and national organizations and scientific societies

1. American Association of Pharmaceutical Scientists, AAPS, 2012 - 2018, member of the Dissolution and Preformulation expert groups

2. Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik, APV, 2007 - 2017, member

I) Didactic achievements and in the field of popularization of science or art

Conducting a series of seminars on the topic of quality assurance and production of the drug "Qualitätssicherung i.d. Herstellung von AM (Course no. 5063221) "for students of the 6th and 7th semester of pharmacy at the Faculty of Mathematics and Natural Sciences at the University of Greifswald. The course took place in the summer semester of 2013.

In the years 2016-2018, scientific supervision over 3 student internships implemented by Annalen Schumacher, Christine Henschel and Marcus Effenberg during the Biochemistry studies at the University of Greifswald

## J) Scientific care for students and physicians in the course of specialization

Lack of scientific supervision over students and physicians in the course of specialization

## K) Scientific supervision over doctoral students as a scientific supervisor or auxiliary promoter

I was the auxiliary promoter in the doctoral dissertation of Mr. Mirko Koziol in the years 2010 - 2014, under the title "Prediction of Intra-gastric Food Effects: Investigation of Drug Release and Gastric Transit of Solid Oral Dosage Forms in the Fed Stomach (Vorhersage von intra-gastralen Nahrungsmittelleffekten: Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung und Magenpassage fester Arzneiformen)", urn: nbn: de: gbv: 9-002049-9, University of Greifswald, Felix Hausdorff Straße 3a, 17489 Greifswald. Work defended in 2014, mark: sum cum laude.

## L) Internships at foreign and national academic or academic centers

2004-2005 - graduation work in the field of study. Pharmacy at the Department of Biopharmaceutical and Pharmaceutical Technology at the University of Greifswald

2005-2010 - working as an assistant and preparing a doctoral dissertation at the field of study. Pharmacy at the Department of Biopharmaceutical and Pharmaceutical Technology at the University of Greifswald

2010-2012 - PostDoc at the Biopharmaceutical and Pharmaceutical Technology plant at the University of Greifswald

## M) Expertises or other studies performed on order

As part of scientific research carried out by Physiolution GmbH and Physiolution Polska sp. z o. o. since 2010, I performed:

- 670 expert opinions and studies on the preclinical evaluation of the characteristics of modified release formulations

- 150 expert opinions and studies for the purpose of preclinical evaluation of the characteristics of immediate release preparations

- I have developed 6 products dedicated to pharmaceutical analysis and preclinical characterization of solid oral dosage forms

- development and implementation of a technology for the preparation of 5 oral preparations containing protein locally acting substances and one generic modified-release product

- development of bio-predictive models describing the pharmacokinetics of selected medicinal substances under test and therapeutic conditions

#### N) Participation in expert and competition teams

Lack of participation in expert and competition teams.

#### O) Reviewing international and national projects

No reviews of international and national projects.

#### P) Reviewing publications in international and national magazines

European Journal of Pharmaceutical Sciences, Elsevier, preparation of 40 reviews of manuscripts in 2013 - 2019.

Review Number	Manuscript Number	Article Type	Article Title	Status Date	Date Reviewer Agreed	Corr. Author
1	EJPS-D-19-00054	Research Paper	Star copolymers as a self-nano-emulsifying drug delivery systems for oral co-delivery of tamoxifen and quercetin: characterization, Formulation, in-vitro and in-vivo antitumor evaluation	02/02/2019	15/01/2019	Mozhgan Aghajanzadeh
2	EJPS-D-18-00890	Research Paper	Risk of false conformity decisions when measurement results are metrologically correlated - A case study applied to regulatory and third-party laboratories	20/09/2018	18/07/2018	Felipe Rebello Lourenco, Ph.D.
3	EJPS-D-18-00181	Research Paper	Determination of the dissolution profile and bioaccessibility of Ketosteril® by using an advanced gastrointestinal in vitro model	27/06/2018	25/02/2018	Edmundo Brito de la Fuente
4	EJPS-D-17-01542	Research Paper	Bioadhesive nanoparticles as strategy to improve the treatment of yeast infections in oral mucosa: in vitro and ex-vivo studies	20/02/2018	30/11/2017	Catarina P Reis, PhD
5	EJPS-D-17-01565	Research Paper	Improving sustained drug delivery from ophthalmic lens materials through the control of temperature and time of loading.	12/02/2018	30/11/2017	Benilde Saramago, Ph D
6	EJPS-D-17-00918R1	Research Paper	Physicochemical pharmacokinetics as an optimization tool for generic development: a case study	11/10/2017	19/09/2017	Stefan Horkovics-Kovats, Ph.D.
7	EJPS-D-17-00918	Research Paper	Physicochemical pharmacokinetics as an optimization tool for generic development: a case study	11/10/2017	18/07/2017	Stefan Horkovics-Kovats, Ph.D.
8	EJPS-D-17-01036	Research Paper	The stability study of levofloxacin in commonly used infusions with an identification of a degradation product	23/08/2017	01/08/2017	Andrzej Czyrski, PhD

9	EJPS-D-17-00473	Research Paper	Equilibrium solubility measurement of compounds with low dissolution rate by Higuchi's Facilitated Dissolution Method. A validation study	30/05/2017	03/05/2017	Krisztina Takács-Novák, D.Sc.
10	EJPS-D-16-01462R1	Research Paper	The impact of supersaturation level for oral absorption of BCS class IIb drugs, dipyridamole and ketoconazole, using in vivo predictive dissolution system: Gastrointestinal Simulator (GIS)	28/02/2017	01/02/2017	Yasuhiro Tsume
11	EJPS-D-17-00207	Research Paper	In vitro disintegration and dissolution studies for the investigation of safe mixing of solid oral medicines with food to overcome swallowing problems	11/06/2017	21/02/2017	Kim Notenboom, Msc
12	EJPS-D-16-01462	Research Paper	The impact of supersaturation level for oral absorption of BCS class IIb drugs, dipyridamole and ketoconazole, using in vivo predictive dissolution system: Gastrointestinal Simulator (GIS)	28/02/2017	16/12/2016	Yasuhiro Tsume
13	EJPS-D-16-01056R1	Research Paper	Food Effect: The Combined Effect of Media pH and Viscosity on the Gastrointestinal Absorption of Ciprofloxacin Tablet	24/01/2017	29/12/2016	ASMA RADWAN
14	EJPS-D-16-01226	Research Paper	Patient-specific evaluation of regional airway dornase alfa concentration levels in a cohort of patients with cystic fibrosis using Computational Fluid Dynamics	31/12/2016	22/11/2016	Harm Tiddens, MD, PhD
15	EJPS-D-16-01475	Research Paper	Formulation and evaluation of chronotherapeutic dosage form of lornoxicam	30/12/2016	10/12/2016	HN Shiva kumar
16	EJPS-D-16-01056	Research Paper	Food Effect: The Combined Effect of Media pH and Viscosity on the Gastrointestinal Absorption of Ciprofloxacin Tablet	24/01/2017	06/09/2016	ASMA RADWAN
17	EJPS-D-16-00929	Review Article	The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behaviour	30/08/2016	04/08/2016	Patrick Augustijns, PhD
18	EJPS-D-16-00725	Research Paper	In vitro dissolution method fitted to in vivo absorption profile of rivaroxaban instant-release tablets applying in silico modelling	03/08/2016	30/06/2016	Nathalie Ribeiro Wingert, Ph.D.
19	EJPS-D-16-00298R1	Research Paper	Selection of a discriminant and biorelevant in vitro dissolution test for the development of fenofibrate self-emulsifying lipid-based formulations	28/04/2016	28/04/2016	Aude Pestieau
20	EJPS-D-16-00298	Research Paper	Selection of a discriminant and biorelevant in vitro dissolution test for the development of fenofibrate self-emulsifying lipid-based formulations	28/04/2016	10/03/2016	Aude Pestieau

21	EJPS-D-16-00324	Review Article	Use of physiologically relevant biopharmaceutics tools within the pharmaceutical industry and in regulatory sciences: where are we now and what are the gaps?	05/06/2016	19/03/2016	Talia Flanagan, PhD
22	EJPS-D-15-00793R1	SI: Industrial Pharmaceutics	Analytical Advances in Pharmaceutical Impurity Profiling	05/12/2015	21/11/2015	Rene Holm, Ph.D
23	EJPS-D-15-00838R1	Research Paper	An in vitro biorelevant gastrointestinal transfer (BioGIT) system for forecasting concentrations in the fasted upper small intestine: Design, implementation, and evaluation	14/11/2015	13/10/2015	Mira Symillides, PhD
24	EJPS-D-15-00861	Research Paper	Permeability and Disintegration Process in Early Dissolution Profiles of Immediate Release Tablets	27/09/2015	07/09/2015	JASBIR SINGH
25	EJPS-D-15-00838	Research Paper	An in vitro biorelevant gastrointestinal transfer (BioGIT) system for forecasting concentrations in the fasted upper small intestine: Design, implementation, and evaluation	14/11/2015	03/09/2015	Mira Symillides, PhD
26	EJPS-D-15-00689	Research Paper	Coning phenomena under laminar flow	14/08/2015	25/07/2015	Kiyohiko Sugano
27	EJPS-D-15-00341R1	Research Paper	A (polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer) - dispersed sustained-release tablet for imperialine to simultaneously prolong the drug release and improve the oral bioavailability	29/08/2015	28/07/2015	Zhirong Zhang, Ph.D
28	EJPS-D-15-00530	Research Paper	Population data analysis of dissolution time profiles: assessment of physicochemical properties of the drug, drug particles and the pharmaceutical formulation.	24/07/2015	15/06/2015	Stefan Horkovics-Kovats, Ph.D.
29	EJPS-D-15-00341	Research Paper	A (polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer) - dispersed sustained-release tablet for imperialine to simultaneously prolong the drug release and improve the oral bioavailability	29/08/2015	15/05/2015	Zhirong Zhang, Ph.D
30	EJPS-D-15-00017R1	SI: CESPT 2014	In vitro - in vivo - in silico approach in biopharmaceutical characterization of ibuprofen IR and SR tablets	02/04/2015	20/03/2015	Sofija Beloica
31	EJPS-D-15-00077R2	Research Paper	A novel dissolution method for evaluation of polysaccharide based colon specific delivery systems: a suitable alternative to animal sacrifice	21/03/2015	20/03/2015	monica gulati, Ph.D.
32	EJPS-D-15-00077R1	Research Paper	A novel dissolution method for evaluation of polysaccharide based colon specific delivery systems: a suitable alternative to animal sacrifice	21/03/2015	12/03/2015	monica gulati, Ph.D.

33	EJPS-D-15-00077	Research Paper	A novel dissolution method for evaluation of polysaccharide based colon specific delivery systems: a suitable alternative to animal sacrifice	21/03/2015	11/02/2015	monica gulati, Ph.D.
34	EJPS-D-15-00017	SI: CESPT 2014	In vitro - in vivo - in silico approach in biopharmaceutical characterization of ibuprofen IR and SR tablets	02/04/2015	09/01/2015	Sofija Beloica
35	EJPS-D-14-00490R1	Research Paper	Minimum rotation speed to prevent coning phenomena in compendium paddle dissolution apparatus	10/09/2014	04/09/2014	Kiyohiko Sugano
36	EJPS-D-14-00490	Research Paper	Minimum rotation speed to prevent coning phenomena in compendium paddle dissolution apparatus	10/09/2014	27/06/2014	Kiyohiko Sugano
37	EJPS-D-13-00847R1	Research Paper	Floating gastroretentive drug delivery systems: comparison of experimental and simulated dissolution profiles and floatation behavior	12/03/2014	26/01/2014	Jörg Huwyler, Prof
38	EJPS-D-14-00087	Research Paper	Prediction of the in vivo performance of enteric coated pellets in the fasted state under selected biorelevant dissolution conditions	10/05/2014	01/02/2014	Marija Bogataj
39	EJPS-D-13-00847	Research Paper	Floating gastroretentive drug delivery systems: comparison of experimental and simulated dissolution profiles and floatation behavior	12/03/2014	02/11/2013	Jörg Huwyler, Prof
40	EJPS-D-13-00735	Research Paper	Fabricating a time-burst-release nifedipine preparations via hot-melt extrusion (HME) and compression-coated technology	09/10/2013	10/09/2013	Weisan Pan, Ph.D.



## Q) Other achievements, not listed in points III A to III P

1. Commercialization of research and development results through the foundation of Physiolution GmbH, 2009. The company deals with the preclinical evaluation of solid oral dosage forms using proprietary, innovative test models, co-founder, CEO, since 2016 owner. Creation of 12 jobs in Greifswald, Germany.

2. Extending the scope of competences and commercializing the results of research and development works by establishing Physiolution Polska sp. z o.o., 2017. The company specializes in pharmaceutical analysis and development of IT and computational tools for pharmacy. Co-founder, president of the board, creation of 6 jobs in Wroclaw, Poland.

3. Active participation as an exhibitor in numerous international conferences and fairs:

- Analytica 2012 Munich, Germany,
- APV 2014 Lisbon, Portugal,
- Medica 2015 Dusseldorf, Germany,
- Interphex Tokyo 2015 Japan,
- Interphex Tokyo 2016 Japan,
- Interphex Tokyo 2017 Japan,
- Interphex Osaka 2016 Japan,
- PhysChem Forum, Osaka 2016, Japan,
- Interphex Osaka 2017 Japan,
- AAPS annual meeting 2013 San Antonio USA,
- AAPS annual meeting 2014, San Diego USA,
- AAPS annual meeting 2015, Orlando, USA,
- AAPS annual meeting 2016, Denver, USA.

4. Active participation in the GAIN (German Academic International Network) conference as a speaker and co-organizer of workshops for young scientists, 2017, at the invitation of the Federal Ministry of Science and Education of the Federal Republic of Germany.

5. Introduction to the market, constant development and maintenance on the market of 4 specialist, proprietary pharmaceutical analysis products (pHysio-grad, pH-stat, modified paddle, CytoVessel) and unique equipment used for expert services (Bio-relevant Dissolution Stress Test Device type 1 and Bio-relevant Dissolution Stress Test Device type 2).

## 5. Discussion of other scientific and research achievements

### 5.1. Scientific and research activity before obtaining the doctoral degree

After starting work in 2005 in the Dept. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Faculty of Mathematics and Life Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Greifswald, I started my doctoral thesis: "Construction of a test device for simulation of mechanical factors of gastrointestinal passage of solid oral dosage forms -" "Bio-relevant Dissolution Stress Test Device". The works were carried out based on numerous industrial projects carried out with German and international pharmaceutical companies as well as with the support of public projects (InoProfile, BMBF - Ministry of Science and Higher Education, 2006-2012). The results of construction and research works have led to the development of an innovative methodology for testing solid oral dosage forms and have been described in 6 original research articles:

1. G. Garbacz, R.S. Wedemeyer, S. Nagel, T. Giessmann, H. Mönnikes, C.G. Wilson, W. Siegmund, W. Weitschies, Irregular absorption profiles from miscics in vivo physical stresses. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 70 (2008) 421-428.
2. G. Garbacz, H. Blume, W. Weitschies, Investigation of the dissolution of the six different drugs. *Dissolution Technologies*, 16 (2009) 7-11.
3. G. Garbacz, U. Adam, B. Schug, H. Blume, W. Weitschies, Nifedipin-Retardtabletten mit unterschiedlicher Galenik. *Deutsche Apotheker Zeitung* 27 (2009) 70-77.
4. M. Anschütz, G. Garbacz, O. Kosch, F. Donath, J. Wiedmann, W. Hoeckh, L. Trahms, B. Schug, W. Weitschies and H. Blume, Characterization of the behavior of alginate-based microcapsules in vitro and in vivo. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 47 (2009): 556-563.
5. G. Garbacz, B. Golke, R.-S. Wedemeyer, M. Sjöberg, E. Söderlind, B. Abrahamsson, W. Weitschies, dissimilar test apparatuses. *Eur. J. Pharm. Sci.* 38 (2009) 147-155.
6. Garbacz, W. Weitschies, Investigation of dissolution. *Drug. Dev. Indium. Pharm.* 36 (2010) 518-530.

In addition, the developed test methodology and test models in 2009 enabled the launch of a spin off and were commercialized by Physiolution GmbH, of which I was a co-founder, and at present I am the owner and chief executive officer.

#### List of scientific achievements prepared before the doctorate

	Bumber of publications	Impact factor (IF)	Score KBN/ MNiSW
Research papers	6	9,354	100
Other papers	-	-	-
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>9,354</b>	<b>100</b>

## 5.2. Scientific and research activity after obtaining the doctoral degree

After obtaining a PhD degree parallel to the research presented in the framework of habilitation I performed (A-B) or jointly co- participated (C-E) in the research in the following areas:

- A) Development of innovative forms of the drug which release kinetics are regulated by the formation kinetics or pressure compressed gases.
- B) Stabilization of the amorphous form of selected active pharmaceutical substances and evaluation of their solubility and release kinetics.
- C) Development of apparatus for preclinical evaluation of solid oral dosage forms and gastroretic drugs in simulated postprandial conditions.
- D) Characterization of gastrointestinal passage conditions under fasting and fed conditions using telemetry capsules and imaging techniques.
- E) Development of innovative solid oral dosage forms and methods for their characterization.

A) Developing innovative forms of the drug whose release kinetics are regulated by the speed of production or the gas pressure.

In these studies, innovative drug carriers were developed to release liquid or semi-solid formulations of medicinal substances. As the mechanism controlling the release, the kinetics of gas production by microorganisms (yeast) or the pressure generated by the vapor pressure of low-boiling liquids such as isopentane was used.

In the case of yeast, the drug contained a reservoir of active substance and sugar, and the production of gas and hence the release of the active substance was initiated by contact with water or the penetration of simulated intestinal media into the dosage form. As a result of the work, numerous variants of drug carriers have been made and characterized, which have been covered by patent protection in the document mentioned in the item III B 1.

The use of low-boiling liquids as propellants under application conditions ensures that a constant positive pressure inside the dosage form is obtained, and thus allows the controlled release of liquid and semi-solid formulations. As model propellants, isopentane and its mixtures with other aliphatic hydrocarbons with a boiling point of <37 C and the desired vapor pressure are used. As formulations of the active substance, solutions or gels or foams with a

strictly defined viscosity were used. As a result of the work, innovative carriers with the size of 000 capsules equipped with a capillary with a precisely defined diameter and length were constructed. The resulting release kinetics was the result of the vapor pressure, the viscosity of the formulation and the diameter and length of the capillary.

The result of the work was the creation and characterization of numerous variants of drug carriers that were covered by the patent in the document mentioned in point III B 2 and became the subject of research works listed in point II A 1, 2 and 21.

## B) Stabilization of the amorphous form of selected active pharmaceutical substances and evaluation of their solubility and release kinetics.

The work was aimed at amorphization and preparation of solid dispersion using model drugs and acetyl derivatives of sugars. The aim of the work was to improve the solubility of active substances, the dissolution kinetics obtained and to ensure the stability of the amorphous form of sparingly soluble pharmaceutical substances. The research was conducted on model hard-soluble substances: itraconazole, posaconazole and nifedipine, and acetylated sucrose and acetylated maltose were used as acetylated sugars. In the case of itraconazole and posaconazole, the substances were amorphized by cryomelting, evaporation of the solvent and also by fusion with selected acetylated sugars and formation of solid dispersions. The test results indicate beyond any doubt that the sugar derivatives used form solid dispersion with selected substances, in which the pharmaceutically active substance exists in amorphous form. These dispersions are characterized by low molecular dynamics, low water sorption, lack of sensitivity to the impact of standard storage conditions and long-term stability of the amorphous form of the active substance.

The potential usefulness of permanent dispersion as drug carriers has been the subject of work done for nifedipine. The aim of the work was to obtain dispersion of amorphous nifedipine solids and to prepare on their basis the form of the drug with dissolution kinetics similar to the commercial product ADALAT OROS. The study shows that the obtained solid dispersion is useful for formulation purposes. The release kinetics of the obtained dosage forms can be easily modified by changing the ratio of volume to the contact surface with the liquid phase (media in pharmaceutical availability tests), the concentration of active substance in the carrier and the solubility of the sugar derivative used. The obtained preparations were characterized by a lack of sensitivity to simulated variable physico-chemical conditions and a mechanical effect of physiological intensity. In the course of the work, the dosage forms with a release characteristic similar to ADALAT OROS were obtained in a simple way.

The result of the work was the development and characterization of numerous variants of drug carriers that became the subject of research works listed in point II A of 7, 8 and 19.

## C) Development of apparatus for preclinical evaluation of solid oral dosage forms and gastroretic drugs in simulated postprandial conditions.

The subject of the work was the recognition of physiological conditions based on literature data and the development of new types of apparatus to simulate gastrointestinal physiology in post-meal conditions, with particular emphasis on bio-equivalent simulation of mechanical factors such as movement and pressure generated by the gastrointestinal motility. Moreover, in the apparatus construction, it was possible to simulate variable physico-chemical conditions

such as pH, quantitative and qualitative composition of release media as well as their flows and volumes characteristic for the upper gastrointestinal tract. The first of the developed cameras was the so-called Fed Stomach Model dedicated to simulation of the postprandial state in the stomach and duodenum. The apparatus is used for the preclinical evaluation of solid oral dosage forms under fed conditions.

Another of the developed devices is dedicated to the study of gastroretentive dosage forms as a special form of modified release formulations. In the case of gastroretentive formulations, obtaining the desired pharmacokinetic characteristics between dosage intervals depends both on the location of the dosage form in the stomach i.e. providing gastroretention, as well as on the release characteristics under varying conditions prevailing in it. In order to enable bio-prediction of gastroretentive formulations, we have developed a test model which, with particular emphasis, simulates the dynamics of the heart, pylorus and gastric pyloric channel movement (antral/pyloric region). The device is intended solely for the evaluation of the gastroretentive properties of formulations and therapeutic systems, and its use enables the rational, physiological development of gastroretentive forms of the drug and testing of new ways of achieving gastroretention.

The result of the work was the development of two innovative test models, the performance of tests on numerous commercial and innovative formulations with modified release, including gastroretentive preparations. The results of theoretical and research work have been the subject of articles listed in point II A 1, 5, 6, 10, and 19.

#### D) Characterization of gastrointestinal passage conditions under fasting and postprandial conditions using telemetry capsules and MRI imaging.

Studies with the use of IntelliCap telemetry capsules were carried out in order to measure pH profiles with high time resolution. The object of the research was to provide information on the values and variability of pH and temperature that the dosage forms encounter after application under fasting conditions defined by guidelines on bioequivalence studies of medicinal products. In the conducted works, on the basis of the pH parameter, passage times were determined by particular sections of the gastrointestinal tract and the pH profiles influencing the telemetry capsule were described in detail. In the course of analyzing the collected data, model pH profiles were generated describing the maximum, minimum and average values of the pH and the dynamics of its changes during the gastrointestinal passage in the examined patient population. These profiles are currently used by us to simulate intestinal conditions using bicarbonate buffers applied for preclinical characterization of enteric formulations.

Studies performed using magnetic resonance imaging were performed in postprandial conditions after the ingestion of a standard meal recommended for clinical trials (high fat american breakfast) or glucose, fructose and fruit juice solutions. The aim of work carried out with the use of a standard meal was to determine the kinetics of gastric emptying, to determine the consistency and fat content in the stomach contents and to determine the route and kinetics of emptying the water taken after a meal. The tests confirmed uneven consistency of gastric contents and increased fat content near the cardia and the stomach antrum. In addition, the studies showed a rapid emptying of water (240 mL) taken 30 min after a meal, owing to the mechanism known as Stomach Road or Magenstrasse.

In studies conducted with the use of solutions of selected saccharides, their impact on the volume and rate of water absorption in the gastrointestinal tract was determined. The studies

showed rapid and complete absorption of water and glucose solutions. In the case of fructose solutions, a significant increase in the volume of fluids in the gastrointestinal tract and slow absorption of water were observed. In the case of fruit juices, the test result was very dependent on the content and the qualitative composition of sugars. As in the case of model solutions, the volume of water in the gastrointestinal tract was dependent on the amount of fructose in the juice being taken. The results of the study clearly indicate the influence of the qualitative composition of drinks on the availability of fluids in the gastrointestinal tract and thus indicate the need for qualitative and quantitative standardization of beverages taken in pharmacokinetic studies of oral drugs.

The result became the subject of research works listed in point II A 13, 16 and 17.

## E) Development of innovative solid oral dosage forms and methods for their characterization.

The studies aimed to develop innovative solid oral dosage forms with modified release, such as:

- coated gastro-retentive tablets
- preparations with innovative polymeric coatings for targeted colorectal therapy
- capsules releasing the drug substance under the pressure generated by the motility forces of the gastrointestinal tract.

As part of the conducted work, innovative test solutions were developed to assess the quality and strength of the shells of innovative gastro-retentive systems. In addition, innovative gastro-retentive flotation pills and market products with metformin were prepared and characterized. As part of the work on the coatings for enteric preparations, chitosan capsules have been developed and characterized, and modified-release tablets have been produced with a model diclofenac sodium drug. In addition, a bioreactor for cultivating intestinal bacteria and simulation of metabolic activity of the large intestine and testing the pharmaceutical availability of the active substance from the prepared tablets was developed. The analysis of the produced tablets was made using the developed bioreactor, bio-equivalent Dissolution Stress Test Device as well as standard release methods, it confirmed the effectiveness and reliability of the principle of the formulation.

As part of the work on the pressure sensitive dosage forms which drug release is triggered by the pressure exerted by the gastrointestinal musculature, innovative capsules have been developed. The insoluble capsule shells (bodies) break down after applying the appropriate force and thereby release a liquid or semi-liquid formulation containing the active substance. The capsule formulation based on hard fats enables precise adjustment of mechanical strength and almost instantaneous and complete release of the active substance due to the effect of a suitable pressure force, as is the case when emptying the stomach or passage through the intestinal valve. The principle of the formulation and its repeatability were confirmed in the release studies made with the use of Bio-relevant Dissolution Stress Test Device and texturometry. Thus, the capsules developed are potentially interesting carriers that enable effective delivery of drugs to the initial segment (first centimeters) of the duodenum or to the ascending colon.

The results of theoretical and research work have been the subject of articles listed in point II A 4, 9, 11, 12, and 14.

List of scientific achievements developed after doctoral thesis

	Number of publications	Impact factor (IF)	Score KBN/MNiSW
<b>Total</b>	25	88,145	860
Single author	-	-	-
First or second author	12	39,783	390
Last author (accept manuscripts written by 2 authors)	1	1,954	25
Corresponding author	6	16,806	185



Signed by: Dr. Grzegorz Garbacz

## **Oświadczenia współautorów**



---

Prof. Dr. Werner Weitschies  
Center for Drug Absorption and Transport  
Felix Hausdorff Str 3  
17487 Greifswald  
Germany

Greifswald, 19/02/2019

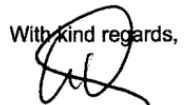
Declaration

Hereby I declare my contribution to the paper:

G. Garbacz, D. Cadé, H. Benameur, W. Weitschies. (2014) Bio-relevant dissolution testing of hard capsules prepared from different shell materials using the dynamic open flow through test apparatus. Eur. J. Pharm. Sci. 57 264-272.

In cooperation with G. Garbacz, D. Cade and H. Bnameur I formulated the working hypothesis, designed the experimental setup and and co-authored the final version of the manuscript. My contribution was less than 20% .

With kind regards,



Werner Weitschies

---

Prof. Dr. Werner Weitschies  
Center for Drug Absorption and Transport  
Felix Hausdorff Str 3  
17487 Greifswald  
Germany

Greifswald, 19/02/2019

#### Declaration

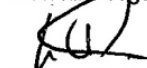
Hereby I declare my contribution to the papers:

G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein. (2013) An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 14, 517-522.

G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein. (2014) A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers for dissolution testing of ionisable compounds. *Eur. J. Pharm. Sci.* 51, 224-231.

In cooperation with G. Garbacz I formulated the working hypothesis, designed the experimental setup and and co-authored the final version of the manuscript. In both cases my contribution was less than 10%.

With kind regards,



Werner Weitschies

Prof. Dr. Werner Weitschies  
Center for Drug Absorption and Transport  
Felix Hausdorff Str 3  
17487 Greifswald  
Germany

Greifswald, 19/02/2019

#### Declaration

Hereby I declare my contribution to the papers:

G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziolok, J. Mazgalski, W. Weitschies. (2014) Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 15 230-236.

G. Garbacz, G.-M. Rappen M. Koziolok, W. Weitschies. (2015) Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions. *J. Pharm. Pharmacol.* 67, 199-208.

In cooperation with G. Garbacz I formulated the working hypothesis, designed the experimental setup and co-authored the final version of the manuscripts. In both cases my contribution was less than 10%.

With kind regards,



Werner Weitschies

Anna Kandzi  
Arndtstr. 7  
17489 Greifswald  
Germany

Greifswald, 05/02/2019

#### Declaration

Hereby I declare my contribution to the papers:

G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziolok, W. Weitschies. (2014) Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. AAPS PharmSciTech 15, 230-236.

Under supervision of G. Garbacz I carried out parts of the practical work and co-authored the final version of the manuscript. My contribution was less than 10 %.

With kind regards,



Dr. Bartosz Kołodziej  
Institute of Low Temperature and  
Structure Research  
ul. Okólna 2,  
50-422 Wrocław  
Poland

Wrocław, 5.02.2019

#### Declaration

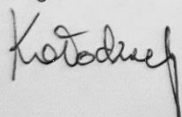
Hereby I declare that my contribution to the papers:

G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein. (2013) An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers. AAPS Pharm. Sci. Tech. 14 517-522.

G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein. (2014) A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers for dissolution testing of ionisable compounds. Eur. J. Pharm. Sci. 51, 224-231.

In cooperation with G. Garbacz I developed the electronic circuits and software for the pHysio-stat and pHysio-grad devices. In both cases my contribution was less than 10 %.

With kind regards,  
dr eng. Bartosz Kołodziej



Gerd Martin Rappen

Greifswald, 04.02.2019

Declaration

Hereby I declare my contribution to the papers:

G. Garbacz, G.-M. Rappen M. Koziolk, W. Weitschies; (2015) Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions. J. Pharm. Pharmacol. 67, 199-208.

In cooperation with G. Garbacz I formulated the working hypothesis, and co-authored the final version of the manuscript. My contribution was less than 10 %.

With kind regards,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Gerd Martin Rappen', with a horizontal line extending to the right.

Budenheim, 2019-02-06

Dr. Daniel Zakowiecki  
Gerhart-Hauptmann-Straße 5  
55257 Budenheim  
Germany

Declaration

Hereby I declare my contribution to the following article:

**D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. AAPS PharmSciTech. 16, 922-933.**

My contribution amounted to 15% and involved:

formulation of the working hypothesis  
designing of the experimental setup and procedures  
characterization of raw materials  
preparation of the test formulations  
carrying out of the dissolution experiments  
co-authoring the final version of the manuscript.

With kind regards



Daniel Zakowiecki

*Dr n. farm. Daniel Zakowiecki*

Dr hab. Ewa Ozimina-Kamińska  
Department of Pharmacognosy and Phytochemistry,  
School of Pharmacy with the Division of Laboratory  
Medicine in Sosnowiec,  
Medical University of Silesia in Katowice  
Jagiellonska 4, 41-200 Sosnowiec, Poland

Sosnowiec, 8.02.19

#### Declaration

Hereby I declare my contribution to the following article:

D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. AAPS PharmSciTech. 16, 922-933.

I participated in the discussion of the results .

My contribution was less than 5 %.

With kind regards,

Ewa Ozimina-Kamińska

*Ewa Ozimina-Kaminska*



Dr. Hassan Benameur  
CAPSUGEL France SAS – LONZA  
10, rue Timken  
F-68027 COLMAR Cedex

Colmar, March 7th 2019

### Declaration

Hereby I declare my contribution to the following article:

G. Garbacz, D. Cadé, H. Benameur, W. Weitschies. (2014) Bio-relevant dissolution testing of hard capsules prepared from different shell materials using the dynamic open flow through test apparatus. Eur. J.Pharm. Sci. 57 264-272.

In cooperation with G. Garbacz, D. Cade and W. Weitschies I formulated the working hypothesis, designed the experimental setup and and co-authored the final version of the manuscript. In both cases my contribution was less than 10 %.

With kind regards



CAPSUGEL France SAS  
10, rue Timken  
F-68027 COLMAR Cedex

Dr. Jaroslaw Mazgalski

Delft, 4<sup>th</sup> February, 2019

#### Declaration

Hereby I declare my contribution to the papers:

G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziolok, J. Mazgalski, W. Weitschies. (2014) Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. AAPS Pharm. Sci. Tech. 15 230-236.

In cooperation with G. Garbacz I formulated the working hypothesis, designed the experimental setup and co-authored the final version of the manuscript. My contribution was less than 10 %.

Sincerely,



Jaroslaw Mazgalski

Dr hab. Karolina Adrjanowicz  
Institute of Physics  
University of Silesia  
75 Pułku Piechoty 1a  
41-500 Chorzów  
Email.kadrjano@us.edu.pl

Chorzów, 06.02.2019

#### Declaration

Hereby I declare my contribution to the following article:

D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. AAPS PharmSciTech. 16, 922-933.

prepared the amorphous API and preparations thereof

My contribution was less than 10 %.

With kind regards



Gdańsk, February 04, 2019

dr hab, n. farm. Krzysztof Cal, prof. nadzw. GUMed  
Department of Pharmaceutical Technology  
Medical University of Gdańsk  
Hallera 107  
80-416 Gdańsk  
Poland

Declaration

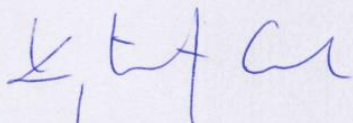
Hereby I declare my contribution to the following article:

D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. AAPS PharmSciTech. 16, 922-933.

formulated the working hypothesis,  
co-authored the final version of the manuscript.

My contribution amounted to 15%.

With kind regards



*Krzysztof Cal*

Dr hab. Kamil Kaminski prof. UŚ  
Uniwersytet Śląski  
Śląskie Międzyuczelniane Centrum Edukacji i Badań Interdyscyplinarnych (SMCEiBI)  
75 Pułku Piechoty 1  
41-500 Chorzów

Chorzów, 06.02.2019 r.

#### Declaration

Hereby I declare my contribution to the following article:

D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. AAPS PharmSciTech. 16, 922-933.

I participated in the discussion of the results.

My contribution was less than 5 %.

With kind regards  
Kamil Kaminski



Dr. Mirko Koziol  
Center for Drug Absorption and Targeting  
Felix Hausdorff Str 3,  
17487 Greifswald

Greifswald, 04/02/19

#### Declaration

Hereby I declare my contribution to the papers:

G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziol, W. Weitschies, S. Klein. (2013) An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers. AAPS Pharm. Sci. Tech. 14 517-522.

G. Garbacz, B. Kołodziej, M. Koziol, W. Weitschies, S. Klein. (2014) A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers for dissolution testing of ionisable compounds. Eur. J. Pharm. Sci. 51, 224-231.

In cooperation with G. Garbacz I developed the experimental setup and co-authored the manuscript. In both cases my contribution was less than 10 %.

With kind regards,

Mirko Koziol

Dr. Mirko Koziolk  
Center for Drug Absorption and Targeting  
Felix Hausdorff Str 3,  
17487 Greifswald

Greifswald, 04102119

#### Declaration

Hereby I declare my contribution to the papers:

G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziolk, J. Mazgalski, W. Weitschies. (2014) Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. AAPS Pharm. Sci. Tech. 15 230-236.

In cooperation with G. Garbacz I formulated the working hypothesis, and and co-authored the final version of the manuscript. My contribution was less than 10 %.

With kind regards,

Mirko Koziolk

Dr. Mirko Koziolk  
Center for Drug Absorption and Targeting  
Felix Hausdorff Str 3,  
17487 Greifswald

Greifswald, 04/02/19

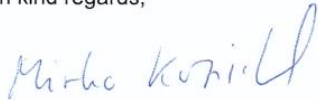
#### Declaration

Hereby I declare my contribution to the papers:

G. Garbacz, G.-M. Rappen M. Koziolk, W. Weitschies. (2015) Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions. J. Pharm. Pharmacol. 67, 199-208.

In cooperation with G. Garbacz I formulated the working hypothesis, and and co-authored the final version of the manuscript. My contribution was less than 10 %.

With kind regards,





Lech Swinder  
Kasprowicza 7/1  
80-313 Gdańsk  
Poland

Gdańsk, 08-02-2019

#### Declaration

Hereby I declare my contribution to the following article:

D. Zakowiecki, K. Cal, K. Kaminski, K. Adrjanowicz, L. Swinder, E. Kaminska, G. Garbacz. (2015) The Improvement of the Dissolution Rate of Ziprasidone Free Base from Solid Oral Formulations. AAPS PharmSciTech. 16, 922-933.

I characterized the raw materials.

My contribution amounted to 5 %.

With kind regards

*Lech Swinder*

Dominique Cadé

Strasbourg, 12/04/19

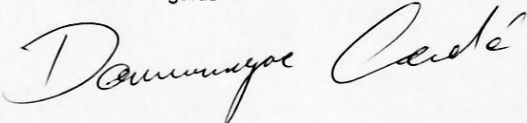
Declaration

Hereby I declare my contribution to the following article:

G. Garbacz, D. Cadé, H. Benameur, W. Weitschies. (2014) Bio-relevant dissolution testing of hard capsules prepared from different shell materials using the dynamic open flow through test apparatus. Eur. J.Pharm. Sci. 57 264-272.

In cooperation with G. Garbacz, D. Cade and W. Weitschies I formulated and discussed the working hypothesis and contributed to the interpretation of the test results. I estimate that my contribution was less than 10 %.

With kind regards

A handwritten signature in black ink, reading "Dominique Cadé". The signature is written in a cursive style with a large initial 'D'.



Universität Greifswald, Institut für Pharmazie/Pharmazeutische Technologie, 17487 Greifswald

To whom it may concern

Mathematisch-  
Naturwissenschaftliche  
Fakultät

Institut für Pharmazie  
Pharmazeutische Technologie

Prof. Dr. Sandra Klein

Telefon: +49 3834 420 4897  
Telefax: +49 3834 420 4886

Sandra.Klein@uni-greifswald.de

30.04.2019

### Declaration

Hereby I declare that my contribution to the papers:

G. Garbacz, B. Kolodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein.  
An automated system for monitoring and regulating the pH of bicarbonate buffers.  
AAPS Pharm. Sci. Tech. 14 517-522 (2013).

G. Garbacz, B. Kolodziej, M. Koziolok, W. Weitschies, S. Klein.  
A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers  
for dissolution testing of ionisable compounds.  
Eur. J. Pharm. Sci. 51, 224-231 (2014).

In cooperation with G. Garbacz I developed the working hypothesis, designed the test setup and co  
authored the final version of the manuscripts. In both cases my contribution was less than 10 %.

Yours sincerely,

Prof. Dr. Sandra Klein

## **Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe**