

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035974**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.08

(51) Int. Cl. **G01N 13/00** (2006.01)
G01N 33/15 (2006.01)

(21) Номер заявки
201692432

(22) Дата подачи заявки
2015.08.05

**(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВРЕМЕНИ РАСПАДАЕМОСТИ ПЛЕНОЧНОЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, УСТРОЙСТВО ДЛЯ
ТЕСТИРОВАНИЯ НА РАСПАДАЕМОСТЬ И ПРИМЕНЕНИЕ УКАЗАННОГО
УСТРОЙСТВА**

(31) **14180060.7**

(32) **2014.08.06**

(33) **EP**

(43) **2017.07.31**

(86) **PCT/EP2015/068057**

(87) **WO 2016/020438 2016.02.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХЕКСАЛЬ АГ (DE)

(72) Изобретатель:
**Нинк Йорг, Обермюллер Катарина,
Пихлер Йозеф, Воцко Александер
(DE)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)**

(56) **US-A1-2013330397**

GARSUCH V. ET AL.: "Novel analytical methods for the characterization of oral wafers", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 73, no. 1, 29 May 2009 (2009-05-29), pages 195-201, XP026467648, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/J.EJPB.2009.05.010[retrieved on 2009-05-29] 2.2.1. Preparation of buccal wafers; page 196; figure 7; table 1 3.4. Drug release; page 199

EP-A1-2732813

US-A1-2007218115

US-A1-2007202057

US-A1-2008223116

(57) Изобретение относится к способу определения времени распадаемости пленочной фармацевтической лекарственной формы. Указанный способ включает (a) размещение указанной пленочной формы между отверстием с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстием с верхней стороны нижней секции для приема жидкости; (b) введение жидкости в указанную верхнюю секцию; (c) обнаружение проникновения жидкости через указанную пленочную форму, причем такое проникновение определяют путем обнаружения отсоединения первой капли от указанной формы, расположенной между отверстием с нижней стороны указанной верхней секции и отверстием с верхней стороны указанной нижней секции; и (d) определение времени между этапом (b) и этапом (c). Изобретение также относится к устройству для тестирования на распадаемость, которое выполнено с возможностью применения указанного способа и содержит верхнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с нижней стороны, и нижнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с верхней стороны, причем отверстие с нижней стороны указанной верхней секции и отверстие с верхней стороны указанной нижней секции выполнены с обеспечением удержания пленочной фармацевтической лекарственной формы между указанными верхней и нижней секциями так, что указанная пленочная форма образует нижнюю часть указанной верхней секции и одновременно верхнюю закрывающую часть указанной нижней секции. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению вышеуказанного устройства для определения времени распадаемости пленочной фармацевтической лекарственной формы согласно вышеуказанному способу.

B1**035974****035974 B1**

Настоящее изобретение относится к способу определения времени распадаемости фармацевтической лекарственной формы в виде пленки, к устройству для тестирования на распадаемость, а также к применению такого устройства.

Определение времени распадаемости лекарственных форм имеет важное значение для критического контроля качества и эксплуатационных испытаний в фармацевтической промышленности.

Время распадаемости фармацевтической лекарственной формы является одним параметром, который влияет на *in vivo* характеристики в естественных условиях этой фармацевтической лекарственной формы. Таким образом, наличие по меньшей мере одного точного и воспроизводимого аналитического теста для оценки поведения распадаемости любой фармацевтической лекарственной формы имеет важное значение.

Распадаемость определяется в Европейской Фармакопее (Ph.Eur.8.0; глава 2.9.1) для таблеток и капсул как состояние, в котором любой остаток объекта (за исключением фрагментов нерастворимого покрытия или оболочки капсулы) остается на экране тестирующего устройства или прилипает к нижней поверхности дисков, если они используются, и представляет собой мягкую массу, не имеющую осязаемо твердую сердцевину. Для суппозиториев и вагинальных суппозиториев Европейская Фармакопея (Ph.Eur.8.0; глава 2.9.2) считает, что распадаемость достигается, если:

- а) достигнуто полное растворение,
- б) компоненты суппозитория или пессария отделились друг от друга: расплавленные жировые вещества собираются на поверхности жидкости, нерастворимые порошки падают на дно, а растворимые компоненты растворяются, в зависимости от типа препарата компоненты могут быть распределены одним или несколькими из этих способов,
- в) существует смягчение пробы, что может сопровождаться заметным изменением формы без полного разделения компонентов, причем размягчение таково, что суппозиторий или пессарий больше не имеет твердое ядро, оказывающее сопротивление давлению стеклянной палочки,
- г) происходит разрыв желатиновой оболочки ректальных или вагинальных капсул, что обеспечивает высвобождение содержимого,
- д) никакого остатка не остается на перфорированном диске или, если остаток остается, он состоит только из мягкой или пенистой массы, не имеющей никакого твердого ядра, обладающего сопротивлением давлению стеклянной палочки (вагинальные таблетки).

Европейская Фармакопея (Ph.Eur.8.0) не уточняет, когда считается достигнутой распадаемость фармацевтических лекарственных форм, отличных от вышеуказанных упомянутых таблеток, капсул, суппозиториев и вагинальных суппозиториев. В частности, распадаемость пленочных фармацевтических лекарственных форм в Европейской Фармакопее не рассматривается. То же самое справедливо и для Фармакопее США (USP 36).

Европейская Фармакопея (Ph.Eur.8.0; глава 2.9.1) и Фармакопея США (USP 36 <701>) определяют способы и устройства для определения времени распадаемости таблеток, капсул, суппозиториев и вагинальных суппозиториев. Тем не менее, способы и устройства для определения времени распадаемости пленочных фармацевтических лекарственных форм, таких как диспергируемые в ротовой полости пленки, не описаны. Кроме того, способы и устройства, описанные в Европейской и Американской Фармакопее для определенных фармацевтических лекарственных форм, не могут быть соответствующим образом использованы для определения времени распадаемости таких пленочных фармацевтических лекарственных форм. Например, пленочные фармацевтические лекарственные формы, как правило, прилипают к устройству и/или лекарственные формы или их части остаются на поверхности жидкости, способствующей распадаемости, что делает оценку распадаемости неточной и невоспроизводимой. Кроме того, методы в соответствии с Европейской и Американской Фармакопеей используют довольно большое количество жидкости, способствующей распадаемости. Это не всегда соответствует условиям в природной среде, например, когда пленочная фармацевтическая лекарственная форма предназначена для распадаемости в полости рта, где жидкости, доступной для распадаемости, довольно мало.

В дополнение к способам и устройствам, описанным в Европейской и Американской Фармакопее, ниже кратко изложены усовершенствованные устройства и способы на их основе и альтернативные устройства и способы, известные из уровня техники:

DE 9419245 U1 описывает автоматическое устройство измерения для измерения времени распадаемости таблеток и таблеток, покрытых оболочкой.

EP 0975949 A описывает устройство для определения времени распадаемости прессованных лекарственных средств, таких как таблетки и капсулы, а также соответствующий способ.

WO 98/57144 A1 описывает устройство для определения времени распадаемости прессованных лекарственных формованных изделий (например, таблеток и капсул) и соответствующий способ.

DE 10 2005 049220 A описывает способ и устройство для измерения времени распадаемости твердых проб, в частности, таблеток и суппозиториев, в жидкостях.

JP 2008-032482 A направлен на способ тестирования таблетки на распадаемость и прибор для определения распадаемости для измерения времени распадаемости таблетки, в частности распадаемости таблетки внутри полости рта.

WO 2007/08470 A1 описывает устройство для тестирования таблетки, распадающейся в полости рта.

WO 2010/094341 A1 описывает устройство измерения времени затухания для автоматического определения времени распадаемости проб твердого вещества.

При отсутствии подходящих способов для определения времени распадаемости в пленочной фармацевтической лекарственной форме авторы настоящего изобретения ранее использовали следующий способ: чашку Петри заполняли небольшим количеством среды, способствующей распадаемости, пленочную фармацевтическую лекарственную форму помещали на поверхность среды, способствующей распадаемости. Распадаемость пленочной фармацевтической лекарственной формы затем наблюдали визуально. Как правило, пленочная фармацевтическая лекарственная форма начинает распадаться на одной из кромок, становится пористой, пористая структура распадается, а затем отдельные части становятся все меньше и отходят друг от друга. В качестве альтернативы пленочная фармацевтическая лекарственная форма делится на две или большее количество крупных частей, одна из которых остается на поверхности среды, способствующей распадаемости, а другая тонет и начинает распадаться, в то время как та, которая остается на поверхности, остается неповрежденной значительно дольше. С учетом этого, даже для одного и того же специалиста, определяющего распадаемость, очень трудно определить правильную конечную точку для измерения времени распадаемости пробы. Если несколько специалистов определяют конечную точку, то изменение будет еще больше. Различия во времени распадаемости для одной и той же пробы может быть более 30 с для одного и того же лица и даже больше чем 1 мин, если участвуют разные специалисты. Это различие не является приемлемым для измерения времени распадаемости, которое может быть как несколько минут, а в некоторых случаях даже меньше 1 мин.

Способ с использованием чашки Петри дополнительно связан с тем недостатком, что может быть видна только одна поверхность пленочной фармацевтической лекарственной формы во время тестирования на распадаемость. Наблюдение верхней и нижней поверхностей может, тем не менее, играть важную роль в процессе оптимизации пленочных фармацевтических лекарственных форм с точки зрения их поведения распадаемости.

С учетом вышеизложенного существует потребность в точном и воспроизводимом способе тестирования на распадаемость с помощью простого в использовании и соответствующего устройства, обеспечивающего четко определенную конечную точку и низкую изменчивость. В частности, способ и устройство должны быть пригодны в качестве стандартного способа и устройства для определения времени распадаемости пленочных фармацевтических лекарственных форм, таких как пленки, диспергируемые в полости рта.

Настоящее изобретение обеспечивает выгодный способ определения времени распадаемости пленочных фармацевтических лекарственных форм, например диспергируемых в полости рта пленок, причем способ характеризуется четко определенной конечной точкой, является очень точным и воспроизводимым, простым в использовании и стандартизации, может быть с успехом использовано в разработке и оптимизации пленочных фармацевтических лекарственных форм, и в котором количество жидкости, способствующей распадаемости, может быть выбрано в широком диапазоне, и в котором недостатки известных способов, такие как прилипание лекарственной формы к устройству или плавание лекарственной формы на поверхности способствующей распадаемости среды, устраняются. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает устройство для осуществления способа в соответствии с настоящим изобретением.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к способу определения времени распадаемости пленочной фармацевтической лекарственной формы, включающему:

(a) размещение пленочной фармацевтической лекарственной формы между отверстием с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстием с верхней стороны нижней секции для приема жидкости;

(b) введение жидкости в верхнюю секцию для приема жидкости;

(c) обнаружение проникновения жидкости через пленочную фармацевтическую лекарственную форму, причем проникновение жидкости через указанную форму определяют путем обнаружения отсоединения первой капли от указанной формы, расположенной между отверстием с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстием с верхней стороны нижней секции для приема жидкости;

и

(d) определение времени между этапом (b) и этапом (c).

В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение относится к устройству для тестирования на распадаемость, которое выполнено с возможностью применения вышеуказанного способа и содержит:

(I) верхнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с нижней стороны, и

(II) нижнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с верхней стороны,

причем отверстие с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие с верхней стороны нижней секции для приема жидкости выполнены с обеспечением удержания пленочной фармацевтической лекарственной формы между верхней секцией для приема жидкости и нижней секцией для

приема жидкости,

при этом указанная пленочная форма образует нижнюю часть верхней секции для приема жидкости и одновременно верхнюю закрывающую часть нижней секции для приема жидкости.

В соответствии с третьим аспектом настоящее изобретение относится к применению устройства, содержащего:

(I) верхнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с нижней стороны, и

(II) нижнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с верхней стороны,

причем отверстие с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие с верхней стороны нижней секции для приема жидкости выполнены с обеспечением удержания пленочной фармацевтической лекарственной формы между верхней секцией для приема жидкости и нижней секцией для приема жидкости,

при этом указанная пленочная форма образует нижнюю часть верхней секции для приема жидкости и одновременно верхнюю закрывающую часть нижней секции для приема жидкости,

для определения времени распадаемости пленочной фармацевтической лекарственной формы согласно вышеуказанному способу.

Перед тем как настоящее изобретение будет подробно описано ниже следует понимать, что оно не ограничивается конкретной методологией, протоколами и реагентами, описанными здесь, поскольку они могут варьироваться. Кроме того, следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, для целей описания конкретных аспектов и вариантов выполнения только изобретения и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который ограничен только прилагаемой формулой изобретения. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют те же значения, которые обычно понятны среднему специалисту в данной области техники.

В описании и в формуле изобретения, которые следуют ниже, если из контекста не следует иное, слово "содержать" и его вариации, такие как "содержит" и "содержащий", следует понимать как означающее включение указанного целого или этапа, или группы целых или этапов, но не исключает любое другое целое или этап, или группу целых или этапов.

Несколько документов приводятся в тексте данного документа. Каждый из документов, цитируемый в настоящем документе, либо *Supra*, либо *Infra*, включен в настоящее описание в качестве ссылки во всей ее полноте.

Далее приведено определение терминов, используемых в данном описании. В каждом случае их использование в данном описании эти термины будут иметь соответственно определенный смысл и предпочтительные значения.

Термины "фармацевтическая лекарственная форма", "фармацевтический препарат", "фармацевтическое средство" и "лекарственный препарат", используемые в настоящем описании, взаимозаменяемы и означают любой продукт, содержащий активный фармацевтический ингредиент (API).

Термин "пленочная фармацевтическая лекарственная форма" включает тонкие пленки (также обозначаемые как "подложки", "полоски" или "диски"), например пленки, имеющие толщину от 50 до 2000 мкм, в частности пленки, имеющие толщину от 50 до 2000 мкм и имеющие две плоские поверхности, но также включает в себя лекарственные формы, имеющие толщину более 2000 мкм и две выпуклые поверхности (например, овальные или продолговатые таблетки, в частности, перорально диспергируемые таблетки), или одну плоскую и одну выпуклую поверхности, или имеющие неровные поверхности (например, гранулы) до тех пор, пока их время распадаемости может быть определено с помощью устройства для тестирования на распадаемость или способом тестирования на распадаемость, в соответствии с настоящим изобретением. Пленочная фармацевтическая лекарственная форма может, например, представлять собой гибкий или негибкий лист материала (материал, включающий, например, по меньшей мере один полимер), имеющий толщину от 50 до 2000 мкм.

Пленочные фармацевтические лекарственные формы могут быть введены перорально, мукозально, трансбуккально, надъязычно, подъязычно, местно, вагинально или ректально.

Пленочные фармацевтические лекарственные формы, выполненные в соответствии с настоящим изобретением, включают диспергируемые в ротовой полости пленки (также упоминаемые, как распадаемые в ротовой полости пленки). Диспергируемые в ротовой полости пленки распадаются в полости рта и обеспечивают поглощение API через слизистую оболочку полости рта или путем поглощения через желудочно-кишечный тракт после того как дезинтегрированные компоненты пленки были проглочены.

Как правило, такие диспергируемые в ротовой полости пленки получают с использованием гидрофильных полимеров, которые быстро растворяются в полости рта (как правило, в течение от 5 с до 10 мин), например на или под языком (сверху языка или под языком) или в ротовой полости.

Пленочные фармацевтические лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением содержат один API или смесь двух или более API и подходящих наполнителей. Наполнители могут включать любые фармацевтически приемлемые добавки, такие как стабилизаторы, разбавители, связующие вещества, сгустители или гранулирующие агенты, агенты, способствующие скольжению (способствующие потоку) и смазочные материалы для обеспечения эффективного производства; способствующие распадаемости вещества, чтобы способствовать распадаемости в желудочно-кишечном тракте, включая по-

лость рта; пластификаторы для улучшения механических свойств; подсластители или ароматизаторы для улучшения вкуса; и пигменты, чтобы лекарственные формы были визуально привлекательными.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный регулирующим органом Европейского союза или одного из его государств-членов или органом федерального правительства или правительства штата США, или перечислены в Фармакопее ЕС или Фармакопее США, или другой общепризнанной фармакопее для использования в животных, а более конкретно в людях.

"Распадаемость" и "время распадаемости" используются взаимозаменяемо и определяются для способа по настоящему изобретению как точка во времени, когда жидкость (способствующая распадаемости среда) проникает через фармацевтическую лекарственную форму. Более конкретно в смысле изобретения время распадаемости определяется временем между этапом b) и этапом c) или временем от применения жидкости на верхнюю секцию для приема жидкости до отсоединения и падения первой капли с нижней поверхности фармацевтической лекарственной формы.

Для способов, отличных от способа в соответствии с настоящим изобретением, "распадаемость" и "время распадаемости" определяются в данном описании в качестве полного разложения пленочной фармацевтической лекарственной формы в ее первичные частицы. Стоит отметить, что распадаемость следует отличать от растворения. Растворение относится к активному фармацевтическому ингредиенту (API), который присутствует в виде фармацевтической лекарственной формы и зависит от распадаемости фармацевтической лекарственной формы и растворимостью активного фармацевтического ингредиента в данной среде.

Настоящее изобретение описано далее. Далее различные аспекты изобретения будут определены более детально. Каждый аспект, так определенный, может быть объединен с любым другим аспектом или аспектами, если четко не указано иное. В частности, любой признак, указанный как предпочтительный или имеющий преимущество, может быть объединен с любым другим признаком или признаками, указанными как предпочтительные или преимущественные.

Способ определения времени распадаемости пленочной фармацевтической лекарственной формы в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения включает:

(А) размещение указанной пленочной фармацевтической лекарственной формы между отверстием с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстием с верхней стороны нижней секции для приема жидкости;

(Б) введение жидкости в верхнюю секцию для приема жидкости;

(В) обнаружение проникновения жидкости через пленочную фармацевтическую лекарственную форму, причем проникновение жидкости через указанную форму определяют путем обнаружения отсоединения первой капли от указанной формы, расположенной между отверстием с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстием с верхней стороны нижней секции для приема жидкости;

(Г) определение времени между этапом (Б) и этапом (В).

Фармацевтическая лекарственная форма предпочтительно представляет собой диспергируемую в ротовой полости пленку.

В способе в соответствии с изобретением верхняя секция для приема жидкости и фармацевтическая лекарственная форма плотно прикреплены таким образом, чтобы образовывать сосуд для жидкости.

Жидкость предпочтительно выбирают либо из воды, либо из искусственной физиологической жидкости. Термин "искусственная физиологическая жидкость" означает жидкость, которая содержит водный раствор одного или нескольких компонентов жидкостей тела человека или животного, такую слюна, желудочный сок или кишечный сок. Предпочтительно искусственную физиологическую жидкость выбирают из искусственной слюны, искусственного желудочного сока и/или искусственного кишечного сока.

Количество жидкости, вводимое в верхнюю секцию для приема жидкости и, таким образом, на верхнюю сторону пленочной фармацевтической лекарственной формы предпочтительно приспособляют под размер фармацевтической лекарственной формы для тестирования. В качестве примера в верхнюю секцию для приема жидкости для испытания пленочной фармацевтической лекарственной формы, имеющей площадь поверхности, равной 1 см^2 , и толщину 150 мкм, может быть введено 250 мкл жидкости. Соответствующее количество жидкости для пленочной конкретной лекарственной формы может быть легко определено средним специалистом в данной области техники.

Жидкость может быть введена вручную, например, с помощью пипетки или контейнера, имеющего клапан, предпочтительно с помощью пипетки либо с помощью полуавтоматического или автоматического устройства, например насоса, электромагнитного перекрывающего устройства или автоматического устройства для обработки жидкости, например автоматического устройства для транспортировки жидкости, которое является коммерчески доступным, например, от Eppendorf или Hamilton Robotics.

Проникновение жидкости через фармацевтическую лекарственную форму наблюдается путем обнаружения стекания жидкости через фармацевтическую лекарственную форму с поверхности, образующей нижнюю часть верхней секции для приема жидкости, к поверхности, образующей верхнюю крышку нижней секции для приема жидкости. Проникновение жидкости через фармацевтическую лекарственную форму определяется путем наблюдения за отсоединением первой капли от фармацевтической лекарственной формы, расположенной между отверстием нижней стороны верхней секции для приема жидкости и

отверстием верхней стороны нижней секции для приема жидкости.

Проникновение жидкости через фармацевтическую лекарственную форму может быть обнаружено визуально. Проникновение жидкости через фармацевтическую лекарственную форму в качестве альтернативы может быть обнаружено с помощью средства обнаружения, выбранного, например, из одного или нескольких из датчика изменения веса (предпочтительно электронных весов), датчика удара, датчика распознавания изображений (предпочтительно фотодатчика), емкостного датчика, датчика электрического сопротивления, датчика движения, датчика вибрации и акустического датчика.

Время между этапом (Б) и этапом (В) может быть измерено вручную предпочтительно с помощью секундомера. Время между этапом (Б) и этапом (В) в качестве альтернативы может быть измерено автоматически с помощью средства измерения времени. Средство измерения времени предпочтительно соединено со средством доставки жидкости, которое вводит жидкость в верхнюю секцию для приема жидкости. В другом предпочтительном аспекте настоящего изобретения средство измерения времени соединено со средством обнаружения, которое обнаруживает проникновение жидкости через фармацевтическую лекарственную форму. В особенно предпочтительном аспекте время между этапом (Б) и этапом (В) измеряется с помощью средства измерения времени, которое соединено со средством доставки жидкости, которое вводит жидкость в верхнюю секцию для приема жидкости, и средство обнаружения, которое обнаруживает проникновение жидкости через фармацевтическую лекарственную форму.

Температура жидкости, вводимой в верхнюю секцию для приема жидкости, может быть в интервале от 15 до 40°C, предпочтительно в интервале от 15 до 25°C, более предпочтительно от 20 до 25°C. В альтернативном предпочтительном аспекте температура жидкости, вводимой в верхнюю секцию для приема жидкости, может находиться в диапазоне от 30 до 40°C, более предпочтительно от 32±2°C или 37±2°C.

В еще одном предпочтительном аспекте способ в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включает этап

(Д) удаления жидкости из нижней секции для приема жидкости.

В еще более предпочтительном аспекте способ в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включает этапы

(Е) удаления жидкости из нижней секции для приема жидкости, и

(Ж) очистки нижней секции для приема жидкости.

В предпочтительном варианте выполнения фармацевтическая лекарственная форма представляет собой пероральную, мукозальную, трансбуккальную, надъязычную, подъязычную, местную, вагинальную или ректальную лекарственную форму. Фармацевтическая лекарственная форма более предпочтительно представляет собой диспергируемую в ротовой полости пленку.

Особенно с диспергируемыми в ротовой полости пленками предыдущие стандартные тесты для измерения времени распадаемости подвержены ошибкам из-за, среди прочих факторов, липкости и быстрой распадаемости диспергируемой в ротовой полости пленки. Таким образом, настоящий способ дает более надежные результаты.

Фармацевтическая лекарственная форма характеризуется периодом распадаемости менее 10 мин, предпочтительно менее 5 мин, более предпочтительно менее 2 мин, причем время распадаемости определяется описанным выше способом в соответствии с изобретением.

Устройство для тестирования на распадаемость в соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения выполнено с возможностью применения вышеуказанного способа и содержит:

(I) верхнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с нижней стороны,

(II) нижнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с верхней стороны,

причем отверстие с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие с верхней стороны нижней секции для приема жидкости выполнены с обеспечением удержания пленочной фармацевтической лекарственной формы между верхней секцией для приема жидкости и нижней секцией для приема жидкости,

при этом указанная пленочная форма образует нижнюю часть верхней секции для приема жидкости и одновременно верхнюю закрывающую часть нижней секции для приема жидкости.

В устройстве для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением верхняя секция для приема жидкости и фармацевтическая лекарственная форма предпочтительно прикреплены плотно так, чтобы сформировать сосуд для жидкости.

В устройстве для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением как кромка отверстия нижней стороны верхней секции для приема жидкости, так и кромка отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости предпочтительно имеет плоскую поверхность. Более предпочтительно как кромка отверстия нижней стороны верхней секции для приема жидкости, так и кромка отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости формируют комплементарные части шлифованного стыка.

Верхняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением может быть изготовлена из стекла или прозрачной пластмассы. Нижняя

секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением может быть изготовлена из стекла или прозрачной пластмассы. Предпочтительно как верхняя секция для приема жидкости, так и нижняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением изготовлены из стекла. В альтернативном предпочтительном аспекте как верхняя секция для приема жидкости, так и нижняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением изготовлены из прозрачной пластмассы.

В другом предпочтительном аспекте верхняя секция для приема жидкости и нижняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением изготовлены из стекла, как кромка отверстия нижней стороны верхней секции для приема жидкости, так и кромка отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости образуют комплементарные части пришлифованного стыка.

В еще одном предпочтительном аспекте отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением имеют примерно одинаковый размер. "Приблизительно такой же размер" означает, что площадь поверхности отверстия нижней стороны верхней секции для приема жидкости составляет от 0 до 20%, предпочтительно от 0 до 10%, более предпочтительно от 0 до 5%, меньше или больше по сравнению с площадью поверхности отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости. В еще более предпочтительном аспекте отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением имеют один и тот же размер.

В еще одном предпочтительном аспекте отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением имеют примерно одинаковый размер, при этом как кромка отверстия нижней стороны верхней секции для приема жидкости, так и кромка отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости образуют комплементарные части пришлифованного стыка.

В особенно предпочтительном аспекте верхняя секция для приема жидкости и нижняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением изготовлены из стекла, причем кромка отверстия нижней стороны верхней секции для приема жидкости и кромка отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости формируют комплементарные части пришлифованного стыка, а отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением имеют примерно одинаковый размер.

Верхняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно имеет цилиндрическую форму, форму куба или форму призмы, более предпочтительно цилиндрическую форму. Кроме того, нижняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно имеет цилиндрическую форму, форму куба или форму призмы, более предпочтительно цилиндрическую форму. В особенно предпочтительном аспекте как верхняя секция для приема жидкости, так и нижняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением имеют цилиндрическую форму. В еще одном предпочтительном аспекте как верхняя секция для приема жидкости, так и нижняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением имеют цилиндрическую форму, а фармацевтическая лекарственная форма представляет собой нижнюю часть цилиндрической верхней секции для приема жидкости и одновременно верхнюю крышку цилиндрической нижней секции для приема жидкости. В еще одном предпочтительном аспекте как верхняя секция для приема жидкости, так и нижняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением имеют цилиндрическую форму, причем отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости имеют примерно одинаковый размер, а фармацевтическая лекарственная форма представляет собой нижнюю часть цилиндрической верхней секции для приема жидкости и одновременно верхнюю крышку цилиндрической нижней секции для приема жидкости. Цилиндрические формы с круглой верхней или нижней поверхностями являются предпочтительными, так как они обеспечивают более быстрое и более легкое размещение верхней секции для приема жидкости и нижней секции для приема жидкости по сравнению с другими формами.

Устройство для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением может дополнительно содержать средство доставки жидкости, расположенное таким образом, чтобы доставлять жидкость к верхней стороне фармацевтической лекарственной формы. Средство доставки жидкости предпочтительно представляет собой дозирующее устройство, обеспечивающее доставку постоянного количества жидкости, например дозатор для жидкости, снабженный клапаном или пипеткой или полуав-

томатическим или автоматическим устройством, например насосом, электромагнитным затвором или автоматизированным устройством транспортировки жидкости, таким как автоматическое устройство транспортировки жидкости, который является коммерчески доступным, например, от компаний Eppendorf или Hamilton Robotics. Средство доставки жидкости может быть расположено выше или в верхней секции для приема жидкости.

Верхняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением может содержать градуировку, позволяющую определять объем жидкости, принятой верхней секцией для приема жидкости.

Устройство для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением может дополнительно содержать средство обнаружения для обнаружения проникновения жидкости через фармацевтическую лекарственную форму. Средство обнаружения предпочтительно расположено ниже отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости. Средство обнаружения предпочтительно представляет собой электронное измерительное устройство, такое как датчик изменения веса (предпочтительно электронные весы), датчик удара, датчик распознавания изображений (предпочтительно фотодатчик), емкостный датчик, датчик электрического сопротивления, датчик движения, датчик вибрации и акустический датчик. Средство обнаружения может быть расположено на, в или вне стены и/или на, в или за пределами нижней части нижней секции для приема жидкости или в нижней секции для приема жидкости. Использование электронных измерительных устройств дополнительно улучшает стандартизацию измерения времени, чтобы позволить выполнять воспроизводимое и чувствительное измерение, в частности, для событий длительной продолжительности и короткой продолжительности.

Устройство для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно дополнительно содержит средство измерения времени. Средство измерения времени предпочтительно выполнено с возможностью измерения времени между

размещением жидкости в верхней секции для приема жидкости и проникновением жидкости через фармацевтическую лекарственную форму, но более предпочтительно в момент отрыва и падения первой капли из фармацевтической лекарственной формы.

В устройстве для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением средство измерения времени предпочтительно соединено со средством обнаружения или со средством доставки жидкости. Более предпочтительно средство измерения времени соединено со средством доставки жидкости и со средством обнаружения.

Устройство для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно дополнительно содержит средство регулирования температуры. В одном предпочтительном аспекте средство регулирования температуры может представлять собой сосуд, содержащий регулируемую температуру среду, окружающую по меньшей мере часть устройства для тестирования на распадаемость, как определено выше.

В еще одном предпочтительном аспекте средство регулирования температуры устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением содержит наружную стенку, окружающую внутреннюю стенку верхней секции для приема жидкости, причем указанная наружная стенка имеет по меньшей мере одно отверстие для вставления и извлечения регулирующей температуру среды. В альтернативном предпочтительном аспекте средство регулирования температуры устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением содержит наружную стенку, окружающую внутреннюю стенку верхней секции для приема жидкости, причем указанная наружная стенка имеет два отверстия, одно впускное отверстие для подвода регулирующей температуру среды и одно выпускное отверстие для отвода регулирующей температуру среды. Наружная стенка, окружающая внутреннюю стенку верхней секции для приема жидкости, может содержать или не содержать кромку отверстия нижней стороны в верхней секции для приема жидкости. В устройстве для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением регулирующая температуру среда предпочтительно циркулирует между внутренней и наружной стенками.

В устройстве для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением средство регулирования температуры предпочтительно также содержит наружную стенку, окружающую внутреннюю стенку верхней секции для приема жидкости, и наружную стенку, окружающую внутреннюю стенку нижней секции для приема жидкости, причем каждая из указанных наружных стенок имеет по меньшей мере одно отверстие для подвода и отвода регулирующей температуру среды. В устройстве для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением средство регулирования температуры предпочтительно также содержит наружную стенку, окружающую внутреннюю стенку верхней секции для приема жидкости, и наружную стенку, окружающую внутреннюю стенку нижней секции для приема жидкости, причем каждая из указанных наружных стенок имеет два отверстия, одно впускное отверстие для подвода регулирующей температуру среды и одно выпускное отверстие для отвода регулирующей температуру среды. Наружные стенки, окружающие внутренние стенки верхней секции для приема жидкости и нижней секции для приема жидкости, предпочтительно содержат или не содержат кромку отверстия нижней стороны верхней секции для приема жидкости и кромку отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости. В устройстве для тестирования на распадаемость в

соответствии с настоящим изобретением регулирующая температуру среда предпочтительно циркулирует между внутренними и наружными стенками.

Средство регулирования температуры устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно дополнительно содержит средство для регулирования температуры средства доставки жидкости.

Регулирующая температуру среда, которая предпочтительно используется в устройстве для тестирования на распадаемость, в соответствии с настоящим изобретением представляет собой нагревающую жидкость или охлаждающую жидкость. Регулирующая температуру среда может быть выбрана из воды, органического растворителя или смеси воды и органического растворителя.

В устройстве для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением размер отверстия нижней стороны верхней секции для приема жидкости и размер отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости предпочтительно адаптированы к размеру пленочной фармацевтической лекарственной формы. "Адаптированы" означает, что отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости имеют размер, который только значительно меньше по сравнению с пленочной фармацевтической лекарственной формой, как это необходимо для надежного удержания пленочной фармацевтической лекарственной формы между верхней секцией для приема жидкости и нижней секцией для приема жидкости. Другими словами, предпочтительно максимальная площадь пленочной фармацевтической лекарственной формы составляет нижнюю часть верхней секции для приема жидкости и одновременно верхнюю крышку нижней секции для приема жидкости. Таким образом, максимальная площадь пленочной фармацевтической лекарственной формы контактирует с жидкостью, введенной в верхнюю секцию для приема жидкости. Предпочтительно как отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости, так и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости имеют площадь поверхности по меньшей мере 70%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90% от площади поверхности пленочной фармацевтической лекарственной формы. Тем не менее, в целом как отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости, так и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости предпочтительно имеют площадь поверхности приблизительно от 10 до 90%, предпочтительно от 20 до 90%, более предпочтительно от 30 до 90% от площади поверхности фармацевтической лекарственной формы.

В устройстве для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости имеют предпочтительно круговую, эллипсоидальную, прямоугольную, квадратную или многоугольную (например, шестиугольную) форму, более предпочтительно круглую форму. Более предпочтительно отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости круглые и имеют примерно одинаковый размер. Еще более предпочтительно отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости являются круглыми, имеют примерно одинаковый размер и адаптированы к размеру фармацевтической лекарственной формы таким образом, что как отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости, так и отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости имеют площадь поверхности, которая составляет примерно от 10 до 90%, предпочтительно от 20 до 90%, более предпочтительно от 30 до 90% меньше, чем площадь поверхности фармацевтической лекарственной формы.

Например, пленочная фармацевтическая лекарственная форма может иметь размер от 0,1 до 10 см², предпочтительно от 0,25 до 8 см², более предпочтительно от 1 до 6 см².

В устройстве для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением пленочная фармацевтическая лекарственная форма предпочтительно присоединена между верхней секцией для приема жидкости и нижней секцией для приема жидкости с помощью фиксирующего устройства. Фиксирующее устройство может быть предпочтительно выбрано из группы, состоящей из зажима, клипсы, кронштейна, пружины и/или тисков.

Нижняя секция для приема жидкости устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно содержит отверстие для выравнивания давления, соединяющее внутреннюю часть нижней секции для приема жидкости (часть, окруженную самой нижней секцией для приема жидкости и пленочной фармацевтической лекарственной формы в качестве верхней крышки) с окружающей средой за пределами устройства для тестирования на распадаемость. Отверстие для выравнивания давления гарантирует отсутствие каких-либо нежелательных перепадов давления между верхней секцией для приема жидкости и нижней секцией для приема жидкости.

Устройство для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно может быть соединено с системой записи и хранения данных, системой записи времени между

размещением жидкости в верхней секции для приема жидкости и проникновением жидкости через фармацевтическую лекарственную форму, но более предпочтительно в момент отрыва и падения первой капли из фармацевтической лекарственной формы.

В предпочтительном варианте выполнения система записи и хранения данных дополнительно регистрирует температуру, как скорректировано средством регулировки температуры.

В особенно предпочтительном аспекте настоящего изобретения устройство для тестирования на распадаемость является полностью автоматически работающим устройством, в котором жидкость автоматически вводится в верхнюю секцию для приема жидкости и, таким образом, попадает на верхнюю сторону пленочной фармацевтической лекарственной формы с помощью автоматического средства доставки жидкости, причем проникновение жидкости через пленочную фармацевтическую лекарственную форму определяется с помощью автоматического средства определения, время между попаданием жидкости на верхнюю секцию для приема жидкости и проникновение жидкости через пленочную фармацевтическую лекарственную форму автоматически измеряется с помощью автоматического средства измерения времени, и измеренное время автоматически записывается системой записи и хранения данных.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к применению устройства, содержащего

(I) верхнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с нижней стороны,

(II) нижнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с верхней стороны,

причем отверстие с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие с верхней стороны нижней секции для приема жидкости выполнены с обеспечением удержания пленочной фармацевтической лекарственной формы между верхней секцией для приема жидкости и нижней секцией для приема жидкости, при этом указанная пленочная форма образует нижнюю часть верхней секции для приема жидкости и одновременно верхнюю закрывающую часть нижней секции для приема жидкости, для определения времени распадаемости пленочной фармацевтической лекарственной формы согласно вышеуказанному способу.

Фармацевтическая лекарственная форма предпочтительно представляет собой пленку, диспергируемую в ротовой полости. Устройство может быть охарактеризовано предпочтительными признаками и аспектами, как описано выше для второго аспекта настоящего изобретения.

Последующие фигуры чертежей иллюстрируют конкретные варианты выполнения настоящего изобретения и не должны истолковываться как ограничивающие каким-либо образом объем настоящего изобретения, как указано в прилагаемой формуле изобретения.

Фиг. 1 изображает вид в разрезе первого варианта выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением.

Фиг. 2 изображает вид в разрезе второго варианта выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением.

Фиг. 2а изображает вид в разрезе третьего варианта выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением.

Фиг. 3 изображает вид сверху второго варианта выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением.

Фиг. 4 изображает вид в разрезе четвертого варианта выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением.

Фиг. 5 изображает предпочтительный аспект четвертого варианта выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением.

Фиг. 5а изображает альтернативный предпочтительный вариант четвертого варианта выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением.

Фиг. 6-11 иллюстрируют поведение распадаемости, как наблюдалось в сравнительном примере 1а.

Фиг. 1 изображает пример устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением. Устройство содержит верхнюю секцию 1 для приема жидкости, имеющую отверстие 1а с нижней стороны, и нижнюю секцию 2 для приема жидкости, имеющую отверстие 2а с верхней стороны. Фармацевтическая лекарственная форма 8 размещена между верхней секцией 1 и нижней секцией 2 для приема жидкости.

Отверстие 1а с нижней стороны верхней секции 1 и отверстие 2а с верхней стороны нижней секции 2 по оси совмещены друг с другом.

Отверстие 1а верхней секции 1 имеет такую же форму и размер, что и отверстие 2а нижней секции 2.

В предпочтительном варианте выполнения как кромка 1b отверстия 1а верхней секции 1, так и кромка 2b отверстия 2а нижней секции 2 являются комплементарными частями шлифованного стыка.

Нижняя секция 2 может иметь отверстие 3 для выравнивания давления.

Верхняя секция 1, нижняя секция 2 и пленочная фармацевтическая лекарственная форма 8, помещенная между ними, могут быть скреплены вместе с помощью зажима 4.

В нижней части нижней секции 2 может быть предусмотрено средство обнаружения 5 (например, датчик электрического сопротивления для обнаружения удара капель).

В предпочтительном варианте выполнения предусмотрено средство 6 регулировки температуры, окружающее верхнюю секцию 1. Средство 6 регулировки температуры имеет два отверстия, 6а и 6б, причем отверстие 6а является впускным отверстием для введения управляющей температурой среды, а отверстие 6б является выпускным отверстием для вывода управляющей температурой среды. Кроме то-

го, предусмотрено средство 7 регулировки температуры, окружающее нижнюю секцию 2. Средство 7 регулировки температуры имеет два отверстия, 7a и 7b, причем отверстие 7a является выпускным отверстием для введения управляющей температурой среды, а отверстие 7b является выпускным отверстием для вывода управляющей температурой среды.

При определении времени распадаемости пленочной фармацевтической лекарственной формы 8 жидкость, введенная в верхнюю секцию 1 для приема жидкости и, таким образом, на верхнюю сторону 8a фармацевтической лекарственной формы 8, проникает через лекарственную форму 8. На нижней стороне 8b лекарственной формы 8 (стороне, представляющей собой верхнюю крышку нижней секции 2 для приема жидкости) формируется капля. Капля, в конце концов, отрывается от лекарственной формы 8 и падает вниз в нижнюю секцию 2. Этот момент времени определяется путем визуального наблюдения или путем обнаружения падения капли средством 5 обнаружения, например датчиком электрического сопротивления, помещенным в нижней части нижней секции 2, и/или с помощью фотодатчика (не показан на фиг. 1), размещенного снаружи нижней секции 2.

Второй вариант выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с настоящим изобретением показан на фиг. 2.

Устройство содержит верхнюю секцию 11 для приема жидкости, имеющую отверстие 11a с нижней стороны, и нижнюю секцию 12 для приема жидкости, имеющую отверстие 12a с верхней стороны. Фармацевтическая лекарственная форма 18 размещена между верхней секцией 11 и нижней секцией 12.

Отверстие 11a с нижней стороны верхней секции 11 и отверстие 12a с верхней стороны нижней секции 12 по оси совмещены друг с другом.

Отверстие 11a с нижней стороны верхней секции 11 имеет цилиндрическую форму. Отверстие 12a с верхней стороны нижней секции 12 также имеет цилиндрическую форму. Диаметр отверстия 11a идентичен диаметру отверстия 12a.

В предпочтительном варианте выполнения как кромка 11b отверстия 11a верхней секции 11, так и кромка 12b отверстия 12a нижней секции 12 являются комплементарными частями пришлифованного стыка.

Нижняя секция 12 может иметь отверстие 13 для выравнивания давления.

Снаружи нижней секции 12 может быть предусмотрено средство 15 обнаружения (например, фотодатчик для обнаружения падения капель).

При определении времени распадаемости пленочной фармацевтической лекарственной формы 18 жидкость, введенная в верхнюю секцию 11 для приема жидкости и, таким образом, на верхнюю сторону 18a фармацевтической лекарственной формы 18, проникает через лекарственную форму 18. На нижней стороне 18b лекарственной формы 18 (стороне, представляющей собой верхнюю крышку нижнего приема жидкости раздел 12) формируется капля. Капля, в конце концов, отрывается от лекарственной формы 18 и падает вниз в нижнюю секцию 12. Этот момент времени определяется путем визуального наблюдения или путем обнаружения падения капли средством 15 обнаружения, например с помощью фотодатчика, размещенного снаружи нижней секции 12 для приема жидкости.

Третий вариант выполнения, показанный на фиг. 2a, отличается от второго варианта выполнения, показанного на фиг. 2 тем, что верхняя секция 11 для приема жидкости, нижняя секция 12 для приема жидкости и пленочная фармацевтическая лекарственная форма 18, помещенная между ними, скрепляются вместе с помощью зажима 14, а средство 15 обнаружения отсутствует (падение капли детектируется визуальным наблюдением).

Фиг. 3 изображает вид сверху второго варианта выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением, как показано на фиг. 2, иллюстрирующий цилиндрическую верхнюю секцию 11 для приема жидкости и отверстие 11a с нижней стороны. Фиг. 3 также иллюстрирует пример фармацевтической лекарственной формы 18, имеющей квадратную форму, которая предпочтительно представляет собой диспергируемую в ротовой полости пленку.

Четвертый вариант выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением, показанного на фиг. 4, содержит цилиндрическую верхнюю секцию 111 для приема жидкости и цилиндрическую нижнюю секцию 112 для приема жидкости. В нижней части нижней секции 112 предусмотрен электрический датчик 115a сопротивления для обнаружения удара капель. Дополнительно или в качестве альтернативы фотодатчик 115b прикреплен на внутренней стороне, в стенке или (в случае прозрачной нижней секции 112) на внешней стороне (не показана) нижней секции 112. В боковой стенке нижней секции 112 может быть предусмотрено отверстие 113 для выравнивания давления.

Крышка 120, содержащая вертикальный фланец 120a, окружающий сквозное отверстие 120b, ось которого пересекает ось фотодатчика 115a, установлена на отверстии 112a с верхней стороны нижней секции для приема жидкости.

Верхняя секция 111 для приема жидкости с двойными стенками вставлена в вертикальный фланец 120a таким образом, что отверстие 111b с нижней стороны верхней секции 111 соосно и имеет тот же диаметр, что и сквозное отверстие 120b крышки 120. Кроме того, вблизи нижней части верхней секции 111c предусмотрен герметичный от жидкости золотниковый клапан 140, который предотвращает достижения жидкостью, залитой в верхнюю секцию 111, отверстия 111b нижней стороны и вытекания из

верхней секции 111. Когда верхняя секция 111 установлена на крышке 120, как показано на фиг. 4, нижний выступ 111d опирается на фланец 120a так, что между нижней поверхностью верхней секции 111 и верхней поверхностью крышки 120 образуется зазор 119, причем указанный зазор имеет точно такой же размер (высоту) или немного меньший размер (высоту) по сравнению с толщиной (высотой) фармацевтической лекарственной формы 118, которая должна быть протестирована с помощью устройства для тестирования на распадаемость. Средство 150 доставки жидкости расположено над верхней секцией 111 и имеет клапан 150a в качестве части средства для доставки жидкости устройства в соответствии с настоящим изобретением. Верхняя секция 111 имеет двойную стенку, что позволяет регулировать температуру жидкости после доставки (внешняя стенка, таким образом, представляет собой средство 17 регулировки температуры).

При использовании верхнюю секцию 111 устройства для тестирования на распадаемость удаляют из крышки 120 и фармацевтическую лекарственную форму 118 помещают в крышку 120 таким образом, чтобы закрыть сквозное отверстие 120b. Затем верхнюю секцию 111 устанавливают обратно во фланец 120a крышки 120 так, чтобы плотно прижать лекарственную форму 118 к крышке 120 посредством ее веса с тем, чтобы плотно закрыть жидкостный канал, образованный совмещенными сквозным отверстием 120b и отверстием 111b нижней стороны. Далее, тестируемую жидкость вводят из средства 150 доставки жидкости в верхнюю секцию 111, открывая, а затем закрывая клапан 150a, в то время как золотниковый клапан 140 по-прежнему остается закрытым. После того как требуемый объем тестируемой жидкости помещен в верхнюю секцию 111, золотниковый клапан 140 вынимают, чтобы обеспечить жидкости возможность протекать через отверстие 111b нижней стороны, таким образом вступая в контакт с фармацевтической лекарственной формой 118. Измерение времени начинают, когда золотниковый клапан 140 вынимается. Тестируемая жидкость проникает в фармацевтическую лекарственную форму и, в конечном счете, образует каплю ниже лекарственной формы. Падение этой капли может быть зарегистрировано электрическим датчиком 115a сопротивления, и/или фотодатчиком 115b, и/или путем визуального наблюдения.

На фиг. 5 показан предпочтительный вариант четвертого варианта выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением. Фиг. 5 иллюстрирует только релевантную часть этого предпочтительного варианта. Устройство для тестирования на распадаемость содержит все признаки устройства, выполненного в соответствии с четвертым вариантом выполнения, показанным на фиг. 4, обеспечивая при этом в дополнение две тарельчатые резиновые прокладки 111e и 120e, формирующие сжимаемые кромки соответственно отверстия 111b нижней стороны верхней секции 111 и сквозного отверстия 120b крышки 120. С помощью этого дополнительного признака прикрепление неплюсской лекарственной формы 118 (например, продолговатой таблетки) может быть улучшено.

Фиг. 5a показывает альтернативный предпочтительный аспект четвертого варианта выполнения устройства для тестирования на распадаемость в соответствии с изобретением. Фиг. 5a иллюстрирует только соответствующую часть этого предпочтительного аспекта. Устройство для тестирования на распадаемость содержит все признаки устройства, выполненного в соответствии с четвертым вариантом выполнения, показанным на фиг. 4, за исключением того, что крышка 120 заменяется альтернативной крышкой 304, а верхняя секция 111 заменяется верхней секцией 311 для приема жидкости, в которой отверстие нижней стороны имеет определенную форму, как это показано на фиг. 5a для прикрепления неплюсской фармацевтической лекарственной формы 313 (например, продолговатой таблетки). Предпочтительно отверстие с нижней стороны верхней секции для приема жидкости образует нижнюю щель на сжимаемых кромках отверстия нижней стороны для зацепления вровень и прикрепления неплюсской фармацевтической лекарственной формы предпочтительно способом соответствия формы.

Приведенные ниже примеры лишь иллюстрируют настоящее изобретение и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем настоящего изобретения, определенный прилагаемой формулой изобретения.

Пример 1.

Диспергируемые в ротовой полости пленки, содержащие 50 мг силденафила цитрата в качестве активного ингредиента, имеющие толщину 162 ± 10 мкм и площадь поверхности 7 см^2 , были получены путем приготовления суспензии, содержащей силденафила цитрат, полимеры и другие вспомогательные вещества, заливкой суспензии на опорную подложку, сушкой отлитой суспензии для получения слоистого материала, разрезания слоистого материала на квадраты размером 7 см^2 , удаления опорной подложки и упаковывания каждой отдельной диспергируемой в ротовой полости пленки в пакетик.

Время распадаемости диспергируемых в ротовой полости пленок, полученных из той же самой суспензии и слоистого материала (из той же партии), определяли с помощью устройства для тестирования на распадаемость, как показано на фиг. 2a. Устройство было выполнено из стекла и имело цилиндрическую форму. Верхняя секция для приема жидкости имела объем около 3 мл. Нижняя секция для приема жидкости имела объем около 20 мл. Как кромка отверстия нижней стороны в верхней секции для приема жидкости, так и кромка отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости сформированы в качестве комплементарных частей пришлифованного стыка. Как круглое отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости, так и круглое отверстие верхней стороны нижней секции для при-

ема жидкости имеют размер 1 см^2 . Нижняя секция для приема жидкости имела отверстие для выравнивания давления.

Каждая диспергируемая в ротовой полости пленка была тщательно вынута из пакетика с помощью пинцета и помещена в центр отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости. Верхняя секция для приема жидкости была помещена на диспергируемую в полости рта пленку, совмещая ее отверстие нижней стороны с отверстием верхней стороны нижней секции для приема жидкости. Верхняя секция для приема жидкости и нижняя секция для приема жидкости были скреплены вместе с помощью зажима. Визуальная целостность тестируемой области была проверена.

Деминерализованная вода, имеющая температуру 22°C , использовалась в качестве тестирующей жидкости. Микропипетка была использована для введения 250 мл тестирующей жидкости в верхнюю секцию для приема жидкости. Измерение времени было начато в момент выталкивания жидкости из микропипетки. Калиброванный секундомер использовался для измерения времени. Падение первой капли наблюдали визуально. Измерение времени было прекращено в момент отделения капли от диспергируемой в ротовой полости пленки и начала ее падения.

Результаты для времени распадаемости приведены в таблице ниже

Номер лаборанта	Время распадаемости (мин) (средние значения 6 измерений)
1	1,38
2	1,65
3	1,65
4	1,31
5	1,46
6	1,67

Относительное стандартное отклонение составляет 10,4%.

Сравнительный пример 1а.

Время распадаемости диспергируемых в ротовой полости пленок, полученных из одной и той же суспензии, и слоистого материала (из одной и той же партии), как в примере 1, определяли в соответствии со способом предшествующего уровня техники, как описано ниже.

Чашку Петри, имеющую внутренний диаметр 5,5 см, заполняли 4 мл деминерализованной водой, имеющей температуру 22°C . Каждая диспергируемая в ротовой полости пленка была тщательно вынута из пакетика пинцетом и помещена по центру на поверхность воды. Измерение времени было начато в тот момент, когда диспергируемая в ротовой полости пленка вошла в контакт с поверхностью воды. Откалиброванный секундомер использовался для измерения времени. Распадаемость пленочной фармацевтической лекарственной формы затем наблюдали визуально.

Диспергируемая в ротовой полости пленка начала распадаться на некоторых из углов и кромок; распадаемость на других углах и кромках следовала. Пленка затем стала пористой в разной степени в разных местах пленки. Затем пористая структура распалась и отдельные части становились меньше и отодвигались друг от друга. Было довольно трудно выбрать момент времени, представляющий конечную точку распадаемости. Поведение распадаемости показано на фиг. 6-11.

Результаты для времени распадаемости приведены в таблице ниже

Номер лаборанта	Время распадаемости (мин) (средние значения 6 измерений)
1	1,97
2	2,67
3	2,77
4	2,52
5	3,49
6	3,02

Относительное стандартное отклонение составляет 18,6%.

Сравнительный пример 1b.

Была предпринята попытка определить время распадаемости диспергируемых в ротовой полости пленок, полученных из той же суспензии, и слоистой структуры (из той же партии), что и в примере 1, с использованием устройства в соответствии с Европейской Фармакопеей (Ph.Eur.8.0; глава 2.9.1, тест В). Тем не менее, первая проблема в определении времени распадаемости возникла из определения распада-

даемости, как сформулировано Европейской Фармакопеей. Диспергируемые в ротовой полости пленки, которые должны быть проанализированы, не имели твердое ядро перед началом тестирования на распадаемость. Таким образом, отсутствие такого твердого ядра не может быть использовано в качестве критерия для распадаемости. Кроме того, было невозможно определить время распадаемости, так как диспергируемые в ротовой полости пленки прилипали к дискам устройства в соответствии с Европейской Фармакопеей, препятствуя, тем самым, распадаемости.

Пример 2.

Диспергируемые в ротовой полости пленки, содержащие 8 мг бупренорфина гидрохлорида и 2 мг налоксона гидрохлорида в качестве активных ингредиентов и имеющие толщину 135 ± 10 мкм и площадь поверхности $2,9 \text{ см}^2$, были изготовлены путем приготовления суспензии, содержащей активные ингредиенты, полимеры и дополнительные наполнители, заливки суспензии на опорную подложку, сушки отлитой суспензии для получения слоистого материала, разрезания слоистого материала на квадраты размером $2,9 \text{ см}^2$, удаления опорной подложки и упаковывания каждой отдельной диспергируемой в ротовой полости пленки в пакетик.

Время распадаемости диспергируемых в ротовой полости пленок, полученных из той же суспензии, и слоистого материала (из той же партии) определяли с помощью устройства для тестирования на распадаемость, как показано на фиг. 2а. Устройство было выполнено из стекла и имело цилиндрическую форму. Верхняя секция для приема жидкости имела объем около 1,5 мл. Нижняя секция для приема жидкости имела объем около 10 мл. Кромка отверстия нижней стороны в верхней секции для приема жидкости и кромка отверстия верхней стороны нижней секции для приема жидкости сформированы в качестве комплементарных частей шлифованного стыка. Круглое отверстие нижней стороны верхней секции для приема жидкости и круглое отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости имели размер $0,64 \text{ см}^2$. Нижняя секция для приема жидкости имела отверстие для выравнивания давления.

Диспергируемая в ротовой полости пленка была тщательно вынута из пакетика с помощью пинцета и помещена на отверстие верхней стороны нижней секции для приема жидкости по центру. Верхняя секция для приема жидкости была помещена на диспергируемую в ротовой полости пленку, одновременно совмещая ее отверстие нижней стороны с отверстием верхней стороны нижней секции для приема жидкости. Верхняя секция для приема жидкости и нижняя секция для приема жидкости были скреплены вместе с помощью зажима. Визуальная целостность тестируемой области была проверена.

Деминерализованная вода, имеющая температуру 22°C , использовалась в качестве тестирующей жидкости. Микропипетка была использована для введения 200 мкл тестирующей жидкости в верхнюю секцию для приема жидкости. Измерение времени было начато в момент выталкивания жидкости из микропипетки. Калиброванный секундомер использовался для измерения времени. Падение первой капли наблюдали визуально. Измерение времени было прекращено в момент отделения капли от диспергируемой в ротовой полости пленки и начала ее падения.

Результаты для времени распадаемости приведены в таблице ниже

Номер лаборанта	Время распадаемости (мин) (одно значение 1 измерения)
1	2,86
1	2,73
1	2,90
1	2,51
1	2,85
1	2,75
1	2,58
2	2,47
2	3,27
2	3,65

Относительное стандартное отклонение в целом составляет 12,7%.

Сравнительный пример 2а.

Время распадаемости диспергируемых в ротовой полости пленок, полученных из той же суспензии, и слоистого материала (из той же партии), что и в примере 2, было определено в соответствии со способом предшествующего уровня техники, как описано ниже.

Чашку Петри, имеющую внутренний диаметр 5 см, заполняли 2 мл деминерализованной водой, имеющей температуру 22°C . Каждая диспергируемая в ротовой полости пленка была тщательно вынута из пакетика пинцетом и помещена по центру на поверхность воды. Измерение времени было начато в тот

момент, когда диспергируемая в ротовой полости пленка вошла в контакт с поверхностью воды. Калиброванный секундомер использовался для измерения времени. Распадаемость пленочной фармацевтической лекарственной формы затем наблюдали визуально.

Диспергируемая в ротовой полости пленка начала распадаться на некоторых из углов и кромок; распадаемость на других углах и кромках следовала. Пленка затем стала пористой в разной степени в разных местах пленки. Затем пористая структура распалась, некоторые части оставались на поверхности воды, некоторые части утонули. Части, которые остались на поверхности воды, разлагались медленнее по сравнению с частями, которые затонули. Было довольно трудно выбрать момент времени, представляющий конечную точку распадаемости.

Результаты для времени распадаемости приведены в таблице ниже

Номер лаборанта	Время распадаемости (мин) (одно значение 1 измерения)
1	1,00
1	1,03
1	1,08
1	0,63
1	0,83
1	0,80
1	0,73
2	2,07
2	1,80
2	2,43

Относительное стандартное отклонение в целом составляет 50,6%.

Сравнительный пример 2b.

Была предпринята попытка определить время распадаемости диспергируемых в ротовой полости пленок, полученных из той же суспензии, и слоистой структуры (из той же партии), что и в примере 2, с использованием устройства в соответствии с Европейской Фармакопеей (Ph.Eur.8.0; глава 2.9.1, тест В). Тем не менее, не было возможности определить время распадаемости из-за тех же проблем, которые описаны в примере 1b.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ определения времени распадаемости пленочной фармацевтической лекарственной формы, включающий:

(a) размещение пленочной фармацевтической лекарственной формы между отверстием с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстием с верхней стороны нижней секции для приема жидкости;

(b) введение жидкости в верхнюю секцию для приема жидкости;

(c) обнаружение проникновения жидкости через пленочную фармацевтическую лекарственную форму, причем проникновение жидкости через фармацевтическую лекарственную форму определяют путем обнаружения отсоединения первой капли от фармацевтической лекарственной формы, расположенной между отверстием с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстием с верхней стороны нижней секции для приема жидкости;

(d) определение времени между этапом (b) и этапом (c).

2. Способ по п.1, в котором жидкость представляет собой воду или искусственную физиологическую жидкость, предпочтительно искусственную слюну, искусственный желудочный сок или искусственный кишечный сок.

3. Способ по п.1 или 2, в котором проникновение жидкости через фармацевтическую лекарственную форму определяют визуально или с помощью средства обнаружения, выбранного из одного или нескольких из следующего: датчика изменения веса, предпочтительно электронных весов, датчика удара, датчика распознавания изображений, предпочтительно фотодатчика, емкостного датчика, датчика электрического сопротивления, датчика движения, датчика вибрации и акустического датчика.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором время между этапом (b) и этапом (c) измеряют вручную, предпочтительно с помощью секундомера, или автоматически с помощью средства измерения времени.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором время между этапом (b) и этапом (c) измеряют с помощью средства измерения времени, которое соединено со средством доставки жидкости, которое вводит жидкость в верхнюю секцию для приема жидко-

сти; или

со средством обнаружения, которое обнаруживает проникновение жидкости через фармацевтическую лекарственную форму; или

со средством доставки жидкости, которое вводит жидкость в верхнюю секцию для приема жидкости, и со средством обнаружения, которое обнаруживает проникновение жидкости через фармацевтическую лекарственную форму.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором фармацевтическая лекарственная форма представляет собой пленку, диспергируемую в ротовой полости.

7. Устройство для тестирования на распадаемость, которое выполнено с возможностью применения способа по любому из пп.1-6 и содержит:

(i) верхнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с нижней стороны,

(ii) нижнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с верхней стороны,

причем отверстие с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие с верхней стороны нижней секции для приема жидкости выполнены с обеспечением удержания пленочной фармацевтической лекарственной формы между верхней секцией для приема жидкости и нижней секцией для приема жидкости,

при этом пленочная фармацевтическая лекарственная форма образует нижнюю часть верхней секции для приема жидкости и одновременно верхнюю закрывающую часть нижней секции для приема жидкости.

8. Устройство по п.7, в котором как кромка отверстия с нижней стороны верхней секции для приема жидкости, так и кромка отверстия с верхней стороны нижней секции для приема жидкости имеют плоскую поверхность, предпочтительно образующую шлифованный стык.

9. Устройство по п.7 или 8, в котором верхняя секция для приема жидкости и нижняя секция для приема жидкости имеют цилиндрическую форму, отверстие с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие с верхней стороны нижней секции для приема жидкости имеют примерно одинаковый размер, и предпочтительно верхняя секция для приема жидкости и нижняя секция для приема жидкости выполнены из стекла.

10. Устройство по любому из пп.7-9, дополнительно содержащее средство доставки жидкости, расположенное с обеспечением доставки жидкости к верхней стороне пленочной фармацевтической лекарственной формы.

11. Устройство по любому из пп.7-10, дополнительно содержащее средство обнаружения для обнаружения проникновения жидкости через пленочную фармацевтическую лекарственную форму, причем предпочтительно средство обнаружения содержит одно или несколько из следующего: датчик изменения веса, датчик удара, датчик распознавания изображений, емкостный датчик, датчик электрического сопротивления, датчик движения, датчик вибраций и акустический датчик.

12. Устройство по п.11, дополнительно содержащее средство измерения времени, которое предпочтительно соединено со средством обнаружения, или со средством доставки жидкости, или со средством обнаружения и средством доставки жидкости.

13. Применение устройства, содержащего:

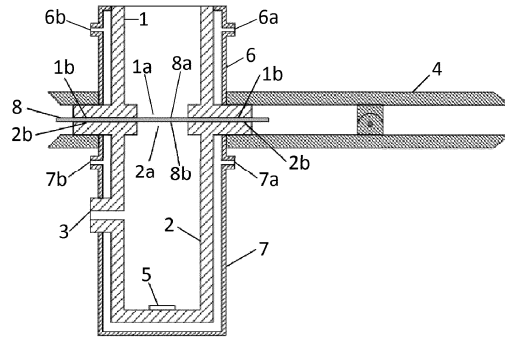
(i) верхнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с нижней стороны,

(ii) нижнюю секцию для приема жидкости, имеющую отверстие с верхней стороны,

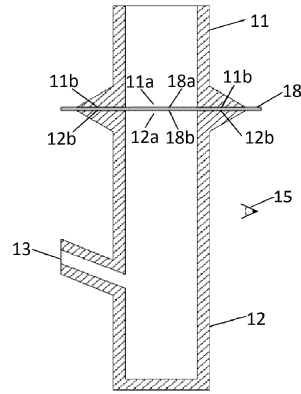
причем отверстие с нижней стороны верхней секции для приема жидкости и отверстие с верхней стороны нижней секции для приема жидкости выполнены с обеспечением удержания пленочной фармацевтической лекарственной формы между верхней секцией для приема жидкости и нижней секцией для приема жидкости,

при этом пленочная фармацевтическая лекарственная форма образует нижнюю часть верхней секции для приема жидкости и одновременно верхнюю закрывающую часть нижней секции для приема жидкости,

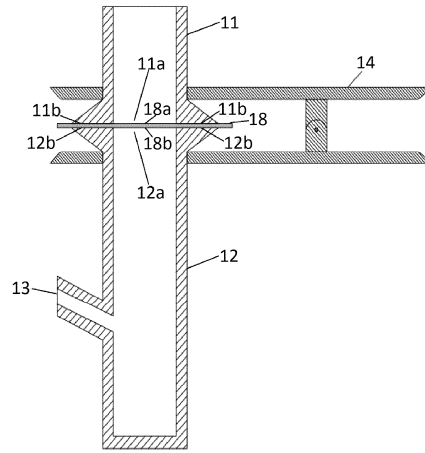
для определения времени распадаемости пленочной фармацевтической лекарственной формы согласно способу по любому из пп.1-6.



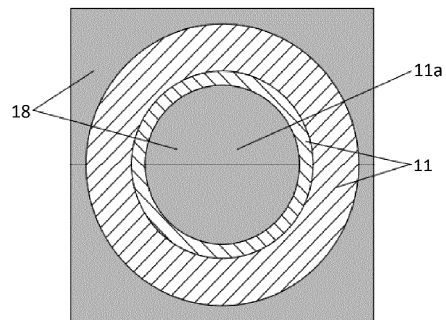
Фиг. 1



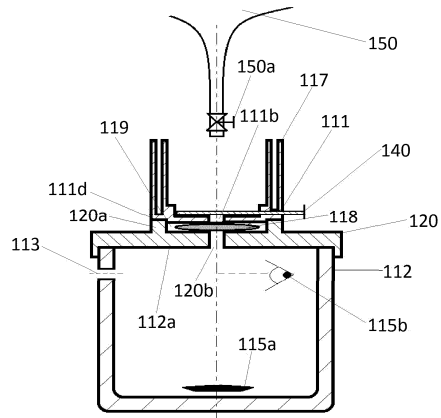
Фиг. 2



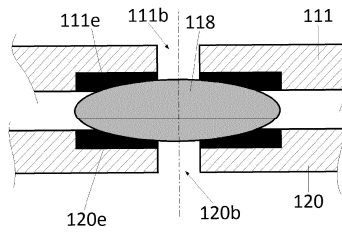
Фиг. 2а



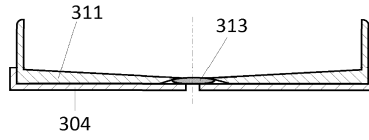
Фиг. 3



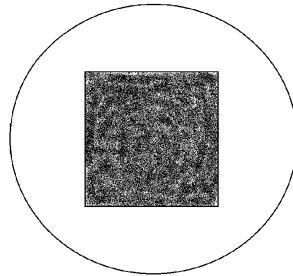
Фиг. 4



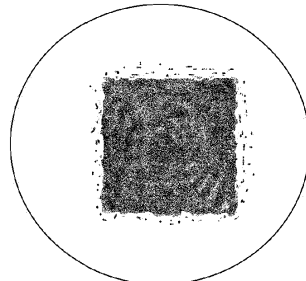
Фиг. 5



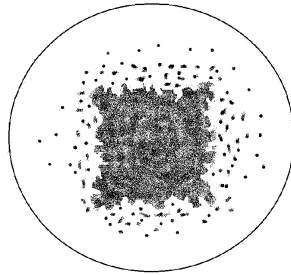
Фиг. 5а



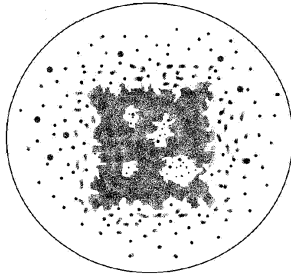
Фиг. 6



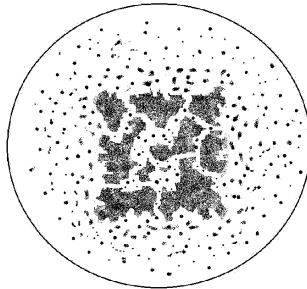
Фиг. 7



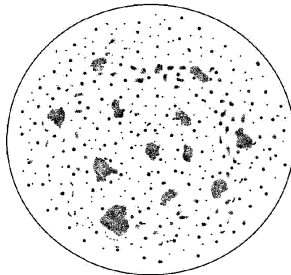
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

