

Проблемы нанесения пленочных покрытий при трансфере технологий

А. В. Стрелкова✉, Е. В. Флисюк

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

✉ Контактное лицо: Стрелкова Анна Владимировна. E-mail: anna.strelkova@pharminnotech.com

ORCID: А. В. Стрелкова – <https://orcid.org/0000-0002-6188-6832>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Статья поступила: 06.09.2022

Статья принята в печать: 07.11.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

Резюме

Введение. Трансфер технологий – неотъемлемая часть жизненного цикла любого лекарственного средства. Нанесение оболочки является критически важной стадией в производстве таблеток покрытых оболочкой. Трансфер процесса нанесения пленочной оболочки нередко сопровождается забраковкой части серии лекарственного препарата из-за различных дефектов поверхности.

Цель. Классифицировать виды дефектов, образующихся на стадии «Нанесение пленочной оболочки» в аппаратах барабанного типа «Коатер», выявить причины возникновения, разработать способы устранения данных дефектов.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования были выбраны таблетки покрытые пленочной оболочкой с МНН диосмина, силденафил, дипиридамола, аторвастатина, розувастатина. Образцы получены на однопуансонном таблеточном прессе EP-1 (ERWEKA GmbH, Германия) и покрыты пленочной оболочкой в установке для нанесения покрытий типа «коатер» BGB-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай).

Результаты и обсуждение. Дефекты внешнего вида классифицированы по степени критичности: критические (наплыв, скол, выемка, разрыв, расслоение, разламывание, натир, слипание, пигментация, разнотон, царапины, трещина), значительные (нарост, включение), незначительный дефект. Установлены основные причины возникновения дефекта: свойство таблетки-ядра (например, плохие адгезивные свойства, гидрофобность), технологические параметры ведения процесса (скорость вращения барабана, скорость распыления, давление на распыл, давление на формирование факела, температура входящего воздуха). Рассмотрены основные последствия возникновения каждого вида дефекта среди которых незначительные (не влияющие на качество) и критические (влияющие на показатели качества «растворение»).

Заключение. В ходе исследования рассмотрены виды критических и значительных дефектов, причины возникновения и способы устранения данных дефектов.

Ключевые слова: дефекты внешнего вида таблеток, нанесение пленочной оболочки, брак покрытия, трансфер технологий

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. В. Стрелкова провела исследовательскую работу, обработку результатов. А. В. Стрелкова и Е. В. Флисюк участвовали в обсуждении результатов исследования, написании текста статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Стрелкова А. В., Флисюк Е. В. Проблемы нанесения пленочных покрытий при трансфере технологий. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):150–159. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-150-159>

Problems of Applying Film Coatings During Scale-up Technology

Anna V. Strelkova✉, Elena V. Flisyuk

¹ Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

✉ Corresponding author: Anna V. Strelkova. E-mail: anna.strelkova@pharminnotech.com

ORCID: Anna V. Strelkova – <https://orcid.org/0000-0002-6188-6832>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Received: 06.09.2022

Revised: 07.11.2022

Published: 25.11.2022

Abstract

Introduction. Technology transfer is an integral part of the life cycle of any drug. The coating is a critical step in the production of coated tablets. The transfer of the film coating application process is often accompanied by the rejection of a part of the drug series due to various defects in the target surface.

Aim. To classify the types of defects formed at the stage of “Application of the film shell” in the devices of the “Coater” drum type, to identify the causes of occurrence, to develop ways to eliminate these defects.

Materials and methods. Film-coated tablets with INN diosmin, sildenafil, dipyrindamole, atorvastatin, rosuvastatin as the object of the study were selected. The samples were obtained on a single-punch tablet press EP-1 (ERWEKA GmbH, Germany) and coated with a film shell in a coating unit of the type “copper” BGB-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., China).

Results and discussion. Appearance defects are classified according to the degree of criticality: critical (influx, chipping, recess, rupture, delamination, breaking, rubbing, sticking, pigmentation, discoloration, scratches, crack), significant (build-up, inclusion), minor defect. The main causes of the defect have been established: the property of the core tablet (for example, poor adhesive properties, hydrophobicity), technological

parameters of the process (the speed of rotation of the drum, the speed of spraying, the pressure on the spray, the pressure on the formation of the torch, the temperature of the incoming air. The main consequences of the occurrence of each type of defect are considered, among which are insignificant (not affecting the quality) and critical (affecting the quality indicators of "dissolution").

Conclusion. In the course of the study, the types of critical and significant defects, the causes of occurrence and ways to eliminate these defects are considered.

Keywords: defects in the appearance of tablets, film coating, coating defects, scale-up technology

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Anna V. Strelkova conducted research work processing the results. Anna V. Strelkova and Elena V. Flisyuk participated in the discussion of the results of the study, writing the text of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Strelkova A. V., Flisyuk E. V. Problems of applying film coatings during scale-up technology. *Drug development & registration*. 2022;11(4):150–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-150-159>

ВВЕДЕНИЕ

Трансфер технологий – логичная, контролируемая и задокументированная процедура переноса технологии и методов контроля лекарственного препарата от разработчика к производителю лекарственных средств или от одного производителя лекарственных средств к другому¹.

Передача технологии может быть внутренней (внутри одного предприятия – от разработки в лаборатории к промышленному производству), совместный (между альянсами производителей), внешней (от заказчика к исполнителю)² [1].

Трансфер технологии позволяет расширить возможности производства лекарственных препаратов на территории разных стран, производителей, а также масштабировать процесс [2–5]. Для успешного переноса технологии необходимо наличие сырья, материалов, оборудования, аналитических методик, персонала, документации. Каждая из этих составляющих должна быть оценена на моменте планирования трансфера технологий. Трансфер технологий может включать в себя масштабирование процесса, как в большую сторону (увеличение объемов производства), так и в меньшую (снижение объемов производства). В связи с этим технологическое оборудование должно быть подобным, но не обязательно идентичным³ [5–9].

¹ К трансферу технологий... Будь готов! Available at: <https://gxpnews.net/2018/11/k-transferu-texnologij-budgotov/> Accessed: 20.12.2021.

² Трансфер технологий в фармацевтической отрасли. Available at: https://archive.promoboz.com/n2_19/49-52.pdf. Accessed: 20.12.2021.

³ К трансферу технологий... Будь готов! Available at: <https://gxpnews.net/2018/11/k-transferu-texnologij-budgotov/> Accessed: 20.12.2021.

В процессе подбора технологических параметров можно перейти в опасную для качества лекарственного препарата зону, нарушающую стабильность или терапевтическую активность действующего вещества. Ввиду особенностей лекарств, как продукта качество которых потребитель не может оценить самостоятельно [12], необходимо заранее разработать контрольные точки, методики испытаний, которые гарантируют идентичность качества воспроизведенного препарата на новой площадке зарегистрированному ранее. То есть в результате трансфера технологии должен воспроизводиться продукт, обладающей терапевтической активностью и стабильностью при хранении.

Нанесение покрытий на таблетки-ядра является заключительной стадией технологического процесса, не подлежащее дальнейшему исправлению.

Нанесение оболочки решает ряд терапевтических, потребительских, маркетинговых и технологических задач.

К терапевтическим задачам, решаемым с помощью нанесения оболочки можно отнести: модифицированное высвобождение (быстрое, пролонгированное, отсроченное, pH-зависимое, импульсное) действующего вещества, минимизация отрицательного воздействия на слизистые рта, глотки и желудка [13].

К потребительским свойствам относится: маскировка неприятного вкуса и запаха (особенно актуально в педиатрической практике), облегчение проглатывания, идентификация лекарств по цвету, отличительным признакам.

В настоящее время большинство фармкомпаний делают выбор в пользу пленочных покрытий. К достоинствам пленочных покрытий относятся:

- небольшая масса оболочки (не более 10 %, как правило 2–3 %) относительно массы таблетки-ядра;
- небольшая толщина оболочки (не более 0,2 мм, как правило 10–20 мкм);
- простота аппаратного оформления [12].

Изменяя состав оболочки можно варьировать свойствами, достигая желаемые параметры высвобождения лекарственного вещества и терапевтической активности.

Пленочные покрытия могут быть однослойными или многослойными, где каждый слой – имеет разное назначение: защитное, функциональное, эстетическое [13, 14].

Пленочная оболочка придает привлекательный цвет, фактуру поверхности, а также возможность нанесения идентификационных знаков (надписи, рисунки), что относится к решению маркетинговых задач [15, 16].

С технологической точки зрения оболочка увеличивает прочность таблеток (защита от сколов, пыления), стабильность действующего вещества (защита от света, влаги и др.) [15, 17, 18].

Все таблетки, покрытые оболочкой должны удовлетворять требованиям спецификации качества установленной производителем в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи.

На территории Российской Федерации основным нормативным документом, определяющим требования к лекарственным препаратам, контрольные точки, является Государственная Фармакопея. В соответствии с ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, должны удовлетворять по показателям: описание, растворение, распадаемость, количественное определение, однородность массы [19].

Обнаружение несоответствия даже по одному показателю может привести к значительным финансовым издержкам из-за списания загрузки / серии / компании препарата. Для предотвращения или минимизации риска повторного появления дефектов на таблетках, покрытых пленочной оболочкой необходимо выяснить причины, разработать и внедрить предупреждающие действия.

В литературных источниках [10] приведена статистика количества забракованных серий и причин несоответствия – показателей качества. Наиболее часто встречающейся причиной является несоответствие по показателю описание, наличие механических включений, неудовлетворительное количественное определение (растворение, распадаемость)¹.

Описание

Внешний вид таблеток, покрытых пленочной оболочкой, определяется производителем, ввиду большого разнообразия форм, цвета, маркировки, наличие риски. Если не обосновано другое, то поверхность должна быть гладкой и однородной [20].

¹ Филоненко Е. Виды и причины дефектов оболочки таблеток при нанесении в дражировочном котле. Available at: <https://pharm-community.com/2017/7233/> Accessed: 06.03.2022

Тест «Растворение»

В рамках рутинного производства твердых лекарственных форм за определение количества активной фармацевтической субстанции в дозе лекарственного препарата отвечает тест «Растворение», показывающий количество перешедшего в среду растворения действующего вещества за определенное количество времени. Среда растворения, период растворения выбирается на стадии разработки лекарственного препарата для определения приблизительной биоэквивалентности. Тест «Растворение» является универсальным инструментом при контроле качества твердых дозированных лекарственных форм для определения: скорости высвобождения активной фармацевтической субстанции, оценки стабильности препарата, оценки свойств модифицированного и контролируемого высвобождения, проверки качества полупродукта и готового продукта (в любое время от производства до истечения срока годности), определения фальсифицированной продукции. Методика теста «Растворение» должна быть способна выявлять изменения в лекарственной форме или в процессе производства, а также те изменения, которые могут влиять на эффективность и безопасность лекарственного средства [21].

Тест «Распадаемость»

Распадаемость – показатель качества твердых дозированных лекарственных форм, показывающих способность лекарственного средства распадаться на составляющие части (суспензию, взвесь, рыхлую массу) в жидкой среде за определенный промежуток времени [20].

Целью данного исследования является определение видов, причин несоответствия показателям качества таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и предложить корректирующие меры для устранения несоответствия в будущем.

В хронологической последовательности показатель качества «Описание» определяется в первую очередь. При обнаружении значительных дефектов можно предсказать несоответствие по другим показателям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования были выбраны таблетки покрытые пленочной оболочкой с МНН диосмин, силденафил, дипиридамо, аторвастатин, розувастатин. Образцы получены на однопуансонном таблеточном прессе EP-1 (ERWEKA GmbH, Германия) и покрыты пленочной оболочкой в установке для нанесения покрытий типа «коатер» BGB-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай). Внешний вид таблеток покрытых пленочной оболочкой был оценен, обнаруженные дефекты классифи-

цированы. Собрана статистическая информация зависимости появления дефектов от технологических параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Дефекты внешнего вида таблеток покрытых пленочной оболочкой можно классифицировать:

1. По степени влияния:

- Оказывающие влияние на фармакологическое действие (нарушающие растворения, распадаемости, стабильности).
- Не влияющие на фармакологическое действие (дефекты внешнего вида).

2. По причине возникновения:

- Сырье.
- Оборудование.
- Персонал.
- Процесс нанесения оболочки.
- Процесс таблетирования.

3. По тяжести последствий:

- *Критический дефект* – обуславливающий невозможность дальнейшего использования полупродукта, требующий списания загрузки / серии / компании препарата.
- *Значительный дефект* – значительно влияет на внешний вид, но с учетом адекватного количества можно использовать полупродукт на дальнейших стадиях производственного процесса после пересмотра и отбраковки.
- *Незначительный дефект* – дефект внешнего вида, не требующий корректировки.

Дефекты внешнего вида, рекомендуется определять визуально на расстоянии 30 см при искусственном освещении, без использования дополнительного оборудования.

Критические дефекты

1. *Наплыв* – непреднамеренное утолщение оболочки. В начальной стадии может выражаться в виде шероховатой поверхности, напоминающей апельсиновую корку (целлюлит). Кроме эстетического несовершенства может ухудшиться распадаемость и растворение таблетки из-за утолщения слоя покрытия (рисунок 1).

Причины возникновения целлюлита / наплыва могут быть связаны с неправильно подобранными технологическими параметрами:

- недостаточная температура входящего воздуха (слишком влажная поверхность таблетки во время нанесения покрытия);
- большой поток суспензии (большой размер капли, большая скорость распыления);
- слишком маленькое расстояние от форсунки до слоя таблеток;
- неправильный угол распыления форсунки;



Рисунок 1. Наплыв

Figure 1. Cold lap

- или с физико-химическими свойствами таблеток-ядер или покрывающей суспензии;
- вздутие таблетки из-за набухания входящих в ее состав компонентов;
- недостаточная прочность таблеток-ядер;
- выделение газов таблетками-ядрами;
- слишком низкое содержание пластификатора в покрывающей суспензии.

Для решения сложившейся проблемы на моменте разработки состава таблеток, покрытых пленочной оболочкой, можно подобрать оптимальный состав пленкообразующей суспензии, увеличив количество пластификаторов и/или полимеров. Альтернативным решением является использование подложки – нанесение тонкого слоя защитного покрытия, препятствующего проникновению влаги к ядру таблетки. Использование этих способов могут увеличить продолжительность времени распадаемости и растворения таблеток покрытых пленочной оболочкой.

При возникновении наплыва на моменте трансфера / масштабирования технологии, когда манипуляции с составом невозможны, необходимо варьировать технологическими параметрами, добиваясь распыления в условиях меньшей влажности:

- уменьшение скорости распыления пленкообразующей суспензии;
- увеличение расстояния от форсунки до слоя таблеток;
- увеличение температуры входящего воздуха.

2. Сколы.

Сколы на таблетках покрытых пленочной оболочкой могут быть открытыми (рисунок 2, а) или закрытыми (рисунок 2, б).

Открытый скол – это повреждение оболочки, приводящий к изменению физическо-химических свойств. Снижается устойчивость к влаге, свету, что может негативно сказаться на стабильность или целевую доставку действующего вещества.

Закрытый скол – скол, покрытый пленочной оболочкой (рисунок 2, б), образовавшийся в процессе таблетирования, при загрузке в барабан коатера или в начале процесса нанесения пленочной оболочки. Вероятность образования закрытых сколов в середине или в конце процесса нанесения оболочки крайне мала.

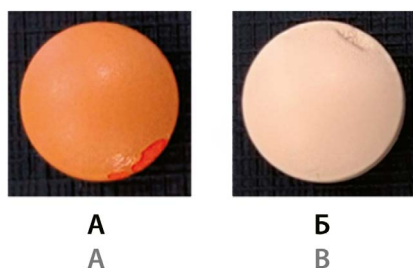


Рисунок 2. Сколы:

А – открытый скол; Б – закрытый скол

Figure 2. Sheared surface:

A – accessible sheared surface; B – closed sheared surface

Причинами сколов (откалывания оболочки) может быть форма и свойства таблеток-ядер, технологические параметры, свойства пленкообразующей суспензии:

- таблетки-ядра слишком мягкие;
- таблетки-ядра слишком влажные;
- острые края таблеток;
- механическая нагрузка на таблетки-ядра во время загрузки / выгрузки;
- высокая скорость вращения барабана;
- слишком низкая скорость распыления раствора;
- слишком высокое механическое напряжение на таблетки;
- недостаточная прочность покрытия.

Для предотвращения возникновения сколов можно оптимизировать рецептуру таблеток-ядер, увеличив их механическую прочность, однако при увеличении прочности может нарушиться высвобождение активной фармацевтической субстанции. Изменение системы загрузки / выгрузки снижает механическую нагрузку. При подборе технологических параметров следует:

- ✓ Использовать интервальный «шаговый» режим при прогревании таблеток-ядер.
 - ✓ Снижать скорость вращения барабана.
 - ✓ Увеличивать скорость подачи пленкообразующей суспензии.
 - ✓ Распылять раствор пленкообразующей оболочки в условиях меньшей влажности.
3. **Выемка** – видимое нарушение толщины оболочки, которая может ускорить продолжительность высвобождения действующего вещества, нарушив пролонгированный эффект или целевую доставку действующего вещества (рисунок 3).

Данный дефект может образоваться из-за плохих адгезивных свойств полимеров в составе пленкообразующей суспензии, слишком гладкой поверхности таблеток-ядер, заливов на стадии таблетирования (прилипание к верхним или нижним пуансонам).

Для увеличения шероховатости поверхности таблеток ядер необходимо уменьшить давление прессования (изменение шероховатости будет невиди-



Рисунок 3. Выемка

Figure 3. Sheared surface

мо человеческому глазу). Другие способы устранения данного дефекта приводят к перерегистрации лекарственного препарата из-за изменения состава. Например, можно использовать другие полимеры в составе пленкообразующей суспензии, подложки или антиадгезионных агентов,

4. **Разрывы оболочки** образуются при слипании таблеток и дальнейшем их разделении или прилипанию таблеток к барабану коатера во время процесса нанесения пленочной оболочки. В месте повреждения оболочки ядро таблетки ничем не защищено, что приведет к неравномерному выделению действующих веществ, нарушению целевой доставки действующих веществ (рисунок 4).

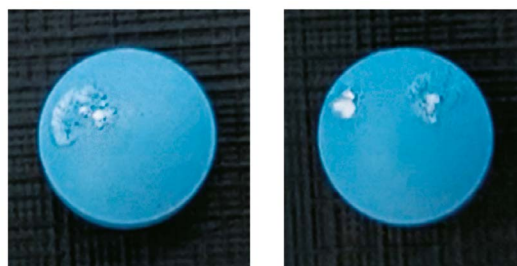


Рисунок 4. Разрыв оболочки

Figure 4. Casing breakage

Возможные причины – неправильно подобранные технологические параметры, при которых образуется высокая влажность во время процесса поверхность таблетки не успевает высыхать и слипается с другими таблетками:

- низкая скорость вращения барабана;
- низкая температура входящего воздуха;
- небольшой расход воздуха;
- слишком высокая скорость распыления.

Для предотвращения слипания таблеток необходимо подобрать параметры, при которых будет более эффективная сушка таблеток:

- увеличить скорость вращения барабана;
- повысить температуру входящего (выходящего) воздуха;
- увеличить поток (расход) воздуха;
- снизить скорость распыления;
- поддерживать более высокую температуру слоя таблеток.

5. Не целая таблетка (рисунок 5), расслоившаяся таблетка (рисунок 6) – нарушение целостности таблеток-ядер, приводящее к изменению массы, количественного содержания действующих веществ. Выводы о причинах возникновения данного дефекта можно сделать на основании количества некондиционных таблеток. Если таких таблеток несколько штук, то скорее всего причиной стало механическое воздействие при сборе и/или загрузке таблеток-ядер. Если некондиционных таблеток – значительный процент от загрузки, то причинами может быть:

- недостаточная механическая прочность у таблетки-ядра;
- пережатие таблеток-ядер (большое давление прессования);
- конструкция таблеточного-пресса (таблетки ядра, полученные на таблетпрессах ударного типа более подвержены расслоению);
- слишком высокая скорость вращения барабана.

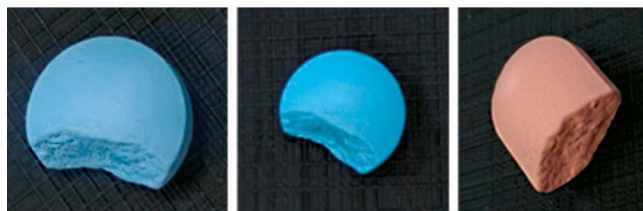


Рисунок 5. Не целая таблетка

Figure 5. Break tablet



Рисунок 6. Расслоение

Figure 6. Breakage

Для предотвращения возникновения расколов и расслоений стоит вернуться на стадию таблетирования и подобрать давление прессования, высоту таблеток-ядер. При выгрузке и загрузке таблеток ядер необходимо минимизировать падения и другие механические воздействия. На стадии нанесения пленочной оболочки стоит подобрать щадящие параметры: температуру в слое таблеток, скорость распыления, скорость вращения барабана.

6. Потертости или натирывы – образующиеся пятна черного цвета на самой выпуклой части таблетки. На таблетках в форме «облонг» или «лодочка» выражаются в виде полос черного цвета. Как правило образуется из-за трения таблеток с металлическими частями (барабаном или лопастями) барабана коатера. Также черные полосы могут возникать из-за большого количества диоксида титана

на в составе пленочной оболочки. Помимо эстетического несовершенства в местах натирывов может истончаться оболочка. Последствия истончения оболочки приведут к нарушению стабильности при хранении, нарушению целевой доставки действующих веществ (рисунок 7).



Рисунок 7. Потертость

Figure 7. Roughness

Для предотвращения образования натирывов рекомендуется снизить количество диоксида титана в составе оболочки или минимизировать контакт с металлическими поверхностями. Рекомендуется выгружать таблетки покрытые пленочной оболочкой в пластиковые емкости с помощью пластиковых совков. В технологический процесс ввести подготовительный этап – матирование барабана коатера с помощью нанесения тонкого слоя оболочки на поверхности барабана и лопасти. Матирование барабана снизит контакт таблеток с металлическими частями коатера. Для матирования барабана необходимо использовать такую же оболочку как и для нанесения на таблетки-ядра. После проведения матирования необходимо хорошо просушить барабан коатера. Если оболочка не просохнет, то в процессе работы таблетки будут сдирать оболочку с барабана и образуется другой вид дефекта – пигментация.

7. Бабочки (слипшиеся таблетки).

Слипшиеся таблетки невозможно зафасовать в одну ячейку блистера, при их разделении нарушается целостность оболочки (переход в дефект «разрыв оболочки») (рисунок 8).

Слипание таблеток происходит при повышенной влажности во время процесса, которая могла образоваться по многим технологическим причинам:

- слишком низкий расход воздуха;
- высокая скорость подачи пленкообразующей суспензии;
- наложение / перекрывание струй пленкообразующей суспензии от разных форсунок;
- большой размер капли распыляемой форсункой (неправильно подобрано давление сжатого воздуха на распыление и/или формирование факела);
- низкая температура отводимого воздуха, вследствие чего наносимый раствор не успевает высохнуть и происходит слипание таблеток;
- слишком близкое расположение форсунки к слою таблеток, приводящее к их чрезмерному увлажнению и также к слипанию [12];
- неподходящая для покрытия форма таблетки.



Рисунок 8. Слипшиеся таблетки

Figure 8. Double tablet

Для предотвращения слипания таблеток необходимо уменьшить влажность, держать температуру в слое таблеток более высокую (таблетки должны быть теплыми и сухими) для этого рекомендуется подобрать параметры ведения процесса:

- снизить скорость распыления;
- повысить производительность сушки (увеличить температуру входящего воздуха);
- изменить угол подачи пленкообразующей суспензии на таблетки;
- изменить расстояния между форсункой и слоем таблеток.

Если слипание таблеток происходит из-за неправильно подобранной формы таблеток-ядер, необходимо изменить форму на оптимальную (например, двояковыпуклую) или использовать в рецептуре пленочного покрытия антиадгезионные агенты.

8. *Пигментация (разводы / точки)*. На таблетках покрытых пленочной оболочкой образуются цветные пятна, не однородный цвет. Негативного влияния на качество продукта не оказывает (рисунок 9).



Рисунок 9. Пигментация (разводы, точки)

Figure 9. Tanning (blotchiness, sharpening)

Причины возникновения пигментации как правило связаны с ненадлежащей подготовкой к процессу [12]:

- плохое смешивание раствора оболочки перед его нанесением;
- слишком низкая скорость нанесения;
- неправильная настройка форсунок, приводящая к перекрыванию струй раствора при распылении на таблетки;

- неодинаковый размер капель спрея вследствие технической неисправности или засорения форсунки;
- неправильный размер факела (перекрывание от разных форсунок);
- засорение форсунки;
- распыление пены в конце процесса.

Другая группа причин – неправильно подобранный состав оболочки из-за чего:

- фармацевтическая субстанция взаимодействует с материалом оболочки;
- низкая покрывающая способность оболочки;
- перенос активных компонентов из ядра таблетки;
- слишком высокое содержание твердого вещества в суспензии.

Если возникновение пигментации связано с ведением технологического процесса, стоит:

- увеличить продолжительность растворения красителя;
- изменить угол распыления форсунок;
- повысить температуру в слое таблеток;
- постоянно перемешивать пленкообразующую суспензию для избежания оседания пигментов на дно емкости;
- исключить подачу остатка пленкообразующей суспензии (пены).

При недостижении однородного цвета варьируя технологическими параметрами можно ввести пере-закладку – увеличить количество наносимой оболочки или:

- скорректировать рецептуру / заменить используемые пигменты;
- снизить содержание твердого вещества;
- улучшить покрывающую способность оболочки;
- использовать подложку для защиты ядра от взаимодействия с оболочкой.

9. *Разноцвет / разнотон* (рисунок 10).



Рисунок 10. Разнотон

Figure 10. Diversity of colours

При образовании разнотона в рамках одной загрузки необходимо измерить массу таблеток покрытых пленочной оболочкой, если масса приблизительно одинаковая, то появление разнотона наиболее вероятно, из-за:

- низкой покрывающей способности оболочки;
- недостаточного количества оболочки в процентном отношении к ядру;
- слишком малого объема загрузки.

Для предотвращения образования разнотона на лучше ввести перезакладку (увеличить количество оболочки) или на стадии разработки увеличить количество пигмента в составе оболочки.

10. *Царапина* – повреждение целостности таблетки или таблетки-ядра. Аналогично сколам царапины могут образовываться на таблетках-ядрах на стадии таблетирования, например, при контакте с отсекателем таблетпресса, при загрузке или во время нанесения оболочки. То есть царапины могут открытыми и закрытыми. В месте образования царапины толщина оболочки может быть меньше, из-за чего может нарушиться равномерность выделения действующих веществ, целевая доставка действующих веществ (рисунок 11).

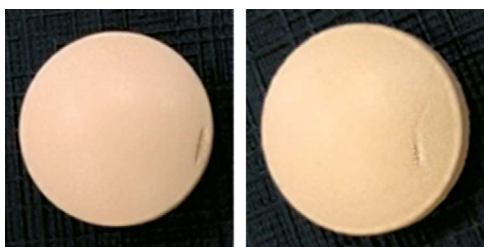


Рисунок 11. Царапина

Figure 11. Scar

На стадии нанесения пленочной оболочки причинами возникновения царапин являются:

- слишком высокая скорость вращения барабана;
- острые края таблеток-дер;
- слишком низкая скорость распыления раствора;
- недостаточная прочность покрытия;
- контакт с лопастями барабана.

Для предотвращения царапин таблеток можно:

- снизить скорость вращения барабана;
- изменить рецепт пленкообразующей суспензии (подобрать оптимальные свойства пластификатора);
- минимизировать контакт с острыми элементами.

11. *Трещина на стадии покрытия оболочкой возникает в начале процесса.* Из-за нарушения целостности таблетки-ядра оболочка в месте разрыва может лечь неравномерно, что приведет к неравномерному или преждевременному высвобождению действующего вещества (рисунок 12).

Как правило данный дефект возникает из-за свойств таблетки-ядра:

- дефект таблетки ядра (кристаллообразование);
- разбухание таблетки-ядра вследствие поглощения избытка влаги.

Также образование трещин может быть связано с неподходящими условиями сушки (что приводит к переувлажнению ядра) или низкой прочностью оболочки на разрыв [12].

Для недопущения образования трещин необходимо:

- снизить температуру входящего воздуха;



Рисунок 12. Трещина

Figure 12. Fissure

- варьировать расходом пленкообразующей суспензии.

Также можно ввести подложку (предварительное покрытие таблеток) или уменьшить давление прессования на таблетировании.

Значительные дефекты

1. *"Нарост / налип / бородавка более 1 мм* – эстетическое несоответствие, отрицательное влияние на качество отсутствует (рисунок 13).



Рисунок 13. Налип / нарост / бородавка

Figure 13. Accretion / stick / verruca

Причины возникновения налипов – технологические ошибки на стадии нанесения оболочки:

- слишком маленькое расстояние между форсункой и слоем таблеток;
- низкая температура отводимого воздуха (не досушивание слоя таблеток);
- в растворе оболочки присутствуют пузырьки воздуха. Например, из-за образования пены при слишком быстром перемешивании;
- подача воздуха для распыления неравномерная или засорение форсунки;
- слишком низкая скорость вращения;
- запыленность таблеток.

Чтобы предотвратить образование налипов необходимо следовать советам:

- увеличить расстояние между форсункой со слоем таблеток;
- изменить угол нанесения пленкообразующей суспензии;
- увеличить температуру и/или расход воздуха;
- проводить дегазацию суспензии;

- очищать форсунку перед началом процесса;
 - дополнительно обеспыливать таблетки-ядра.
2. *Точка / механическое включение.* При образовании инородных точек (механических включений) на поверхности таблеток покрытых оболочкой необходимо выяснить причины возникновения: сырье, оборудование, персонал. С точки зрения качества механическое включение опасности не несет, при подозрении на металлическую природу можно пропустить таблетки через металлодетектор (рисунок 14).



Рисунок 14. Точка / механическое включение
Figure 14. Sharpening / particulate matter

Если точка сырьевая (из оболочки) необходимо фильтровать приготовленную суспензию, например, через 2 слоя синтетической ткани 55 Па, однако функциональные суспензии фильтровать нельзя. Если точки связаны с оборудованием, необходимо более тщательно очищать оборудование, проверять целостность и засорённость фильтров. Если точки образовались на стадии таблетирования и не закрылись, то необходимо искать причину на предыдущей стадии.

3. *Ворсинка* (рисунок 15).



Рисунок 15. Ворсинка
Figure 15. Villi

Появление ворсинки на поверхности таблеток связано с некачественной подготовкой персонала, оборудования, технологических сред или загрязненности сырья. Негативного влияния на качество данный дефект не несет. Для предотвращения появления этого дефекта следует пересмотреть процедуры подготовки персонала, технологических сред и оборудования, если ворс в сырье – работать с поставщиками или просеивать сырье.

4. *Другой цвет (не однородный цвет)* – эстетический дефект, при котором сквозь оболочку проникает цвет ядра, при соответствующей массе таблетки покрытой оболочкой негативного влияния на качество не несет (рисунок 16).



Рисунок 16. Другой цвет
Figure 16. Other color

Основной причиной возникновения является низкая покрывающая способность оболочки или недостаточное количество оболочки в процентном отношении к ядру.

Для устранения данного дефекта можно добавить большее количество пигментов, улучшив покрывающую способность оболочки или ввести перезакладку, если позволяет масса таблетки, растворимость и распадаемость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансфер технологий на стадии нанесения пленочной оболочки – сложный процесс, который может сопровождаться рядом проблем, оказывающих отрицательное влияние на качество продукта. При возникновении какого-либо дефекта необходимо выяснить причины и принять меры для их устранения. Трансфер технологий можно считать успешным, когда стабильно получается продукт надлежащего качества, соответствующего всем показателям нормативной документации / спецификации качества. Для этого могут потребоваться значительные изменения параметров нанесения оболочки, процесса приготовления оболочки, процесса подготовки персонала / оборудования к работе, при необходимости работа с поставщиками / замена поставщиков, а также изменение параметров на предыдущей стадии технологического процесса – таблетировании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конилов Д. Л., Сидоров К. О., Ильинова Ю. Г. Трансфер технологий в фармацевтической отрасли: проблемы, влияющие на результат. В сб.: VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Инновации в здоровье нации". Санкт-Петербург: Изд. ФГБОУ ВО СПбХФУ; 2019. С. 230–233.
2. Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ системы организации фармацевтической разработки лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;20(3):170–176.
3. Prpich A., am Ende M. T., Katzschnher T., Lubczyk V., Weyhers H., Bernhard G. Drug product modeling predictions for scale-up of tablet film coating – a quality by design approach. *Compu-*

- ters & chemical engineering. 2010;34(7):1092–1097. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2010.03.006.
4. Cunningham C., Hansell J., Nuneviller III, F., Rajabi-Siahboomi A. R. Evaluation of recent advances in continuous film coating processes. *Drug development and industrial pharmacy*. 2010;36(2):227–233. DOI: 10.3109/03639040903410326.
5. Niblett D., Porter S., Reynolds G., Morgan T., Greenamoyer J., Hach R., Gabbott I. Development and evaluation of a dimensionless mechanistic pan coating model for the prediction of coated tablet appearance. *International journal of pharmaceutics*. 2017;528(1–2):180–201. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.060.
6. Басевич А. В., Дзюба А. С., Каухова И. Е., Третьякова А. Е., Сахаров В. А. Оригинальный алгоритм действий при подготовке нового лекарственного препарата производителем лекарственных средств. Стадия 2. Трансфер технологий. *Формулы Фармации*. 2021;3(1):18–30. DOI: 10.17816/phf48535.
7. Kureck H., Govender N., Siegmann E., Boehling P., Radeke C., Khinast J. G. Industrial scale simulations of tablet coating using GPU based DEM: a validation study. *Chemical Engineering Science*. 2019;202:462–480. DOI: 10.1016/j.ces.2019.03.029.
8. Mueller R., Kleinebudde P. Prediction of tablet velocity in pan coaters for scale-up. *Powder technology*. 2007;173(1):51–58. DOI: 10.1016/j.powtec.2006.11.016.
9. Демина Н. Б. Фармацевтическая разработка: обзор оборудования для лабораторной разработки и наработки опытных партий твердых лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(1):38–46.
10. Тельнова Е. А. О системе контроля качества лекарственных средств. *Вестник Росздравнадзора*. 2010;4:10–16.
11. Магилуков В. Обзор функциональных пленочных покрытий для пероральных твердых лекарственных форм. *Специальный выпуск «Ингредиенты для фармации» «Фармацевтическая отрасль»*. 2015;48:88–95.
12. Чернобаева М. В., Хусам С., Скатков С. А., Демина Н. Б., Пленочные покрытия пероральных лекарственных форм. *Фармация*. 2010;8:45–51.
13. Коцур Ю. М., Флисюк Е. В. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением. *Формулы фармации*. 2020;2(1):36–43. DOI: 10.17816/phf21267.
14. Boehling P., Toschkoff G., Knop K., Kleinebudde P., Just S., Funke A., Khinast J. G. Analysis of large-scale tablet coating: Modeling, simulation and experiments. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;90:14–24. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.12.022.
15. Ruotsalainen M., Heinämäki J., Guo H., Laitinen N., Yliruusi J. A novel technique for imaging film coating defects in the film-core interface and surface of coated tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2003;56(3):381–388. DOI: 10.1016/S0939-6411(03)00118-8.
16. Seo K. S., Bajracharya R., Lee S. H., Han H. K. Pharmaceutical application of tablet film coating. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):1–20. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090853.
17. Boehling P., Toschkoff G., Dreu R., Just S., Kleinebudde P., Funke A., Khinast J. G. Comparison of video analysis and simulations of a drum coating process. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;104:72–81. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.03.031.
18. Saikh M. A. A. Aqueous film coating the current trend. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2021;11(4–5):212–224. DOI: 10.22270/jddt.v11i4-S.4911.
19. Олфир Ю. В., Саканян Е. И., Шишова Л. И. Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(11):48–54. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-11-48-54.
20. Ковалева Е. Л., Багирова В. Л., Митькина Л. И., Матвеева О. А. Совершенствование методологических подходов к стандартизации препаратов в лекарственной форме «таблетки». *Химико-фармацевтический журнал*. 2009;43(12):26–35.
21. Смахова И. Е., Перова И. А., Кондратьева Ю. М. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013;1(2):50–61.
22. participation "Innovations in the health of the nation". St. Petersburg: Ed. FGBOU VO SPHFU; 2019. P. 230–233. (In Russ.)
23. Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. Analysis of the system organization of pharmaceutical drug development. *Drug development & registration*. 2017;(3):170–176. (In Russ.)
24. Prpich A., am Ende M. T., Katzschnher T., Lubczyk V., Weyhers H., Bernhard G. Drug product modeling predictions for scale-up of tablet film coating – a quality by design approach. *Computers & chemical engineering*. 2010;34(7):1092–1097. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2010.03.006.
25. Cunningham C., Hansell J., Nuneviller III, F., Rajabi-Siahboomi A. R. Evaluation of recent advances in continuous film coating processes. *Drug development and industrial pharmacy*. 2010;36(2):227–233. DOI: 10.3109/03639040903410326.
26. Niblett D., Porter S., Reynolds G., Morgan T., Greenamoyer J., Hach R., Gabbott I. Development and evaluation of a dimensionless mechanistic pan coating model for the prediction of coated tablet appearance. *International journal of pharmaceutics*. 2017;528(1–2):180–201. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.060.
27. Basevich A. V., Dzjuba A. S., Kaukhova I. E., Tretyakova A. E., Sakharov V. A. The development of an algorithm for introduction of a new drug on the existing pharmaceutical production. Stage 2. Transfer of technologies. *Pharmacy Formulas*. 2021;3(1):18–30. (In Russ.) DOI: 10.17816/phf48535.
28. Kureck H., Govender N., Siegmann E., Boehling P., Radeke C., Khinast J. G. Industrial scale simulations of tablet coating using GPU based DEM: a validation study. *Chemical Engineering Science*. 2019;202:462–480. DOI: 10.1016/j.ces.2019.03.029.
29. Mueller R., Kleinebudde P. Prediction of tablet velocity in pan coaters for scale-up. *Powder technology*. 2007;173(1):51–58. DOI: 10.1016/j.powtec.2006.11.016.
30. Diomina N. B. Pharmaceutical development: review of equipment for laboratory development and pilot batches production of solid dosage forms. *Drug development & registration*. 2016;(1):38–46. (In Russ.)
31. Telnova E. A. About the quality control system of medicines. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2010;4:10–16. (In Russ.)
32. Magilyuk V. Review of functional film coatings for oral solid dosage forms. *Special issue "Ingredients for pharmacy" "Pharmaceutical industry Review"*. 2015;48:88–95. (In Russ.)
33. Chernobaeva M. V., Husam S., Skatkov S. A., Demina N. B., Film coatings of oral medicinal products form. *Pharmacy*. 2010;8:45–51. (In Russ.)
34. Kotsur Yu. M., Flisyuk E. V. Modern polymers in the technology of tablets with prolonged release. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(1):36–43. (In Russ.)
35. Boehling P., Toschkoff G., Knop K., Kleinebudde P., Just S., Funke A., Khinast J. G. Analysis of large-scale tablet coating: Modeling, simulation and experiments. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;90:14–24. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.12.022.
36. Ruotsalainen M., Heinämäki J., Guo H., Laitinen N., Yliruusi J. A novel technique for imaging film coating defects in the film-core interface and surface of coated tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2003;56(3):381–388. DOI: 10.1016/S0939-6411(03)00118-8.
37. Seo K. S., Bajracharya R., Lee S. H., Han H. K. Pharmaceutical application of tablet film coating. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):1–20. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090853.
38. Boehling P., Toschkoff G., Dreu R., Just S., Kleinebudde P., Funke A., Khinast J. G. Comparison of video analysis and simulations of a drum coating process. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;104:72–81. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.03.031.
39. Saikh M. A. A. Aqueous film coating the current trend. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2021;11(4–5):212–224. DOI: 10.22270/jddt.v11i4-S.4911.
40. Олфир Ю. В., Саканян Е. И., Шишова Л. И. Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(11):48–54. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-11-48-54.
41. Ковалева Е. Л., Багирова В. Л., Митькина Л. И., Матвеева О. А. Совершенствование методологических подходов к стандартизации препаратов в лекарственной форме «таблетки». *Химико-фармацевтический журнал*. 2009;43(12):26–35.
42. Смахова И. Е., Перова И. А., Кондратьева Ю. М. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013;1(2):50–61.
43. Konikov D. L., Sidorov K. O., Ilinova Yu. G. Technology transfer in the pharmaceutical industry: problems affecting for the result. In: VII All-Russian scientific-practical conference with international

REFERENCES