



Масштабирование процесса нанесения пленочных покрытий на примере витаминно-минеральных комплексов: от идеи до валидации процесса

А. В. Стрелкова✉, Е. В. Флисюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 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: 14.02.2024

Статья принята в печать: 02.08.2024

Статья опубликована: 02.08.2024

Резюме

Введение. Разработка бездефектных режимов нанесения пленочной оболочки является актуальной задачей при проведении трансфера технологии таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Трансфер технологий – неотъемлемая стадия жизненного цикла любого лекарственного средства, допущенного к промышленному производству. Во время проведения отработки технологического процесса могут возникнуть отклонения, для устранения которых требуется вводить вспомогательные операции или менять цепочку технологического оборудования.

Цель. Оптимизировать процесс нанесения пленочного покрытия на таблетки ядра витаминно-минерального комплекса.

Материалы и методы. Объектами исследования были выбраны двояковыпуклые таблетки-ядра в форме лодочки витаминно-минерального комплекса, состоящего из витаминов С + Е + В₁ и минералов. Для обеспечения требуемых технологических свойств использовались вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, крахмал картофельный, кальция стеарат, кремния диоксид коллоидный. В качестве пленкообразующей композиции использовалась готовая пленкообразующая смесь (Colorcon®) бежевого цвета Opadry® II 85F 270000. Нанесение пленочной оболочки осуществлялось в коатерах с перфорированным барабаном BG-80 (Pro-face, Китай) и BGK-150 (Zhejiang Canaan Technology Limited, Китай).

Результаты и обсуждение. Изучен процесс нанесения пленочного покрытия на таблетки-ядра витаминно-минерального комплекса. Анализ действующей технологической цепочки показал ряд недостатков: большое количество ручного труда, необходимость матирования барабана, длительность процесса, небольшую загрузку, торможение производственного цикла из-за отставания на стадии нанесения пленочной оболочки. Для решения обнаруженных проблем был разработан проект масштабирования технологии на стадии нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра витаминно-минерального комплекса. В ходе реализации процесса было закуплено и смонтировано на производстве новое оборудование. Отработка технологического процесса позволилакратно увеличить единовременную загрузку в коатер (в 2–3 раза), автоматизировать процесс за счет функции автоматической работы по заданным до начала технологического процесса параметрам, исключить матирование барабана из подготовительных работ. Качество таблеток, покрытых пленочной оболочкой, улучшилось, риск возникновения дефектов значительно снизился.

Заключение. В ходе исследования было доказано, что перенос процесса нанесения пленочного покрытия на другую единицу оборудования может улучшить качество получаемых таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и оптимизировать технологический процесс. Кратное увеличение размера загрузки не осуществляется за то же самое время за счет изменения количества форсунок и внутреннего сечения шланга для нанесения материала пленочного покрытия.

Ключевые слова: коатер, дефекты внешнего вида, матирование, трансфер технологии

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. Масштабирование процесса нанесения пленочных покрытий на примере витаминно-минеральных комплексов: от идеи до валидации процесса. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(3):85–92. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1746>

Scale-up of the film coating process using the example of vitamin and mineral complexes: from idea to process validation

Anna V. Strelkova✉, Elena V. Flisyuk

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, 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: 14.02.2024

Accepted: 02.08.2024

Published: 02.08.2024

Abstract

Introduction. The development of defect-free film coating modes is an urgent task when transferring film-coated tablets technology. Technology transfer is an integral stage of the life cycle of any drug approved for industrial production. During the development of the technological process, deviations may occur, to eliminate which it is necessary to introduce auxiliary operations or change the chain of technological equipment.

Aim. Optimize the process of applying a film coating to tablets of the core of the vitamin and mineral complex.

Materials and methods. The objects of the study were biconvex core tablets in the form of a boat of a vitamin and mineral complex consisting of vitamins C + E + B₁ and minerals. To ensure the required technological properties, auxiliary substances were used: microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, potato starch, calcium stearate, colloidal silicon dioxide. Ready-made film-forming mixtures (Colorcon®) in beige Opadry® II 85F 270000 were used as film-forming compositions. The film coating was applied in the craters with a perforated drum BG-80 (Pro-face, China) and BGK-150 (Zhejiang Canaan Technology Limited, China).

Results and discussion. The process of applying a film coating to the core tablets of a vitamin and mineral complex has been studied. The analysis of the current technological chain showed a number of disadvantages – a large amount of manual labor, the need for matting the drum, the duration of the process, low loading, braking of the production cycle due to lagging at the stage of applying the film shell. To solve the discovered problems, a project was developed to scale the technology at the stage of applying a film shell to tablets-the cores of a vitamin and mineral complex. During the implementation of the process, new equipment was purchased and installed for production. The development of the technological process made it possible to multiply the one-time loading into the boiler (by 2–3 times), automate the process due to the automatic operation function according to the parameters set before the start of the technological process, and exclude the matting of the drum from preparatory work. The quality of film-coated tablets has improved, and the risk of defects has significantly decreased.

Conclusion. During the study, it was proved that transferring the film coating process to another piece of equipment can improve the quality of the resulting film-coated tablets and optimize the technological process. A multiple increase in the loading size is not carried out at the same time by changing the number of nozzles and the inner section of the hose for applying the film coating material.

Keywords: coater, appearance defects, matting, technology transfer

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. Scale-up of the film coating process using the example of vitamin and mineral complexes: from idea to process validation. *Drug development & registration*. 2024;13(3):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1746>

ВВЕДЕНИЕ

Трансфер технологии (перенос технологии) – логическая процедура, обеспечивающая передачу знаний о методике, технологии или продукте вместе с документацией между организациями. Основные стороны в процессе трансфера технологий:

- передающая сторона – организация или структурное подразделение, обладающие обширными знаниями о методике, технологии или продукте и готовые передать методику, технологию или продукт;
- принимающая сторона – организация или структурное подразделение, принимающие знания о методике, технологии или продукте.

В фармацевтической отрасли можно выделить следующие виды переноса технологии:

- масштабирование на предприятие новой технологии после проведения собственных научно-исследовательских работ;
- передача технологии из одного производственного подразделения в другое в рамках одной организации;
- передача технологии от одной организации другой в рамках контракта;
- выполнение разработки технологии научными организациями и ее внедрение на промышленное предприятие;
- развитие инновационной инфраструктуры – сети инновационных комплексов, осуществляющих разработку, производство и реализацию инноваций [1–3].

Главным критерием успешного трансфера с точки зрения GMP является стабильное воспроизведение методики или технологии с сохранением всех показателей качества в соответствии со спецификацией качества силами принимающей стороны.

В процессе трансфера технологий затрагиваются различные аспекты, входящие в интегрированную фармацевтическую систему качества [4].

В данной статье подробнее будет рассмотрено масштабирование технологического процесса.

Как правило, масштабирование процесса применяется для всех лекарственных препаратов. Разработка начинается с небольших объемов на лабораторном оборудовании. Затем технология переносится на более производительное оборудование для производства пилотных серий. При передаче технологии на производство осуществляется масштабирование на промышленное оборудование [5]. Дальнейшее масштабирование процесса позволяет реализовать увеличение или уменьшение количества выпускаемой продукции за один производственный цикл.

Масштабирование может быть осуществлено в рамках одного структурного подразделения, то есть в данном случае нет разделения на передающую и принимающую стороны.

Существенной особенностью масштабирования процесса как разновидности трансфера технологий является наличие отработанных аналитических методов контроля, нормативной документации на препарат, одобренных поставщиков/производителей активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, упаковочных материалов, однако требуется заново подбирать все параметры режимов покрытия [6].

Одним из этапов разработки нового препарата является оценка рентабельности производства лекарственного препарата с учетом технологии [7]. Масштабирование технологии позволяет подстроиться под потребности рынка и производить рентабельный препарат.

Таблетированные лекарственные формы занимают значительную долю рынка среди твердых лекарственных форм [5, 8–10].

Однако среди всех показателей качества потребитель лекарственных препаратов может определить только наличие дефектов внешнего вида таблеток из-за отсутствия необходимости использовать специализированное оборудование или методы контроля. Поэтому производители лекарственных препаратов должны следить за соответствием внешнего вида (формы таблетки, целостности, фактуры поверхности) требованиям спецификации [11, 12]. Покрывающий материал должен равномерно распределяться по поверхности таблеток-ядер, обеспечивая равномерное высвобождение активной фармацевтической субстанции [8, 13–16]. В литературных источниках описано негативное влияние толщины и равномерности покрытия на высвобождение действующих веществ [13, 17–19].

Нанесение пленочной оболочки на таблетки-ядра – сложная технологическая задача из-за большого количества параметров, влияющих на качество таблеток [6, 17, 20, 21].

В связи с этим разработка мероприятий по минимизации частоты возникновения дефектов внешнего вида при нанесении пленочного покрытия на таблетки-ядра является актуальной задачей для фармацевтических предприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Временная диаграмма (график) Ганта

Временная диаграмма (график) Ганта – вид столбчатых диаграмм, использующихся при планировании производства для графической иллюстрации видов, последовательности и продолжительности работ.

Таблетки-ядра

Двояковыпуклые таблетки-ядра в форме лодочки витаминно-минерального комплекса следующего состава: витамины С, Е, В₁ и минералы, вспомога-

тельные вещества – микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, крахмал картофельный, кальция стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Пленкообразующие композиции

В качестве пленкообразующей композиции использовалась готовая пленкообразующая смесь (Colorcon®) бежевого цвета Opadry® II 85F 270000.

Выбранная пленкообразующая композиция состоит из пленкообразователя – поливинилового спирта, пластификатора – макрогола, пигмента – титана диоксида и красителей.

Оборудование

Аппараты для нанесения пленочного покрытия барабанного типа (коатер) и их характеристики приведены в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра витаминно-минеральных комплексов осуществлялся в коатере BG-80. Один производственный цикл получения таблеток, покрытых пленочной оболочкой, варьировался от 4,5 до 6 часов в зависимости от состава таблеток-ядер и состоял из загрузки 40 ÷ 45 кг таблеток-ядер.

Ручной режим работы создавал риск человеческой ошибки, оказывающей высокое влияние на качество таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Конструктивные особенности оборудования требовали добавления в технологический процесс обязательной вспомогательной операции – матирования барабана.

Матирование – нанесение тонкого слоя покрывающей суспензии на поверхность барабана (перфорированной части, передней и задней стенок) и лопастей. Данная операция сопровождается рисками для качества полупродукта, вызванными:

- недостаточным разогревом барабана до начала матирования;
- неверным положением форсунок во время матирования;
- ошибочно выставленным расходом покрывающего материала (из-за ручного режима);
- недостаточной продолжительностью сушки после матирования.

Перечисленные выше причины могут привести к повреждению слоя матирования за счет сил трения таблеток о барабан. Вследствие чего образуется дефект внешнего вида на таблетках, покрытых пленочной оболочкой – налипы. В данном случае налипать будет содранный с барабана слой оболочки в виде точек (рисунок 1) или полос (рисунок 2) разного размера.

Содранное матирование, кроме образования налипов на таблетках, покрытых пленочной оболочкой, может привести к образованию другого вида дефектов – потертостей (натиров) в виде черных полос на выпуклой части таблетки (рисунок 3). При исключении матирования на данной единице оборудова-

Таблица 1. Сравнение основных параметров коатеров, участвующих в исследовании

Table 1. Comparison of the main parameters of coaters participating in the study

Параметр Parameter	Коатер № 1 Coater No. 1	Коатер № 2 Coater No. 1
Наименование коатера Name of the Coater	BG-80	BGK-150
Производитель Manufacturer	Pro-face, Китай Pro-face, China	Zhejiang Canaan Technology Limited, Китай Zhejiang Canaan Technology Limited, China
Допустимая нагрузка, л Permissible load, l	30 ÷ 80	75 ÷ 150
Температура входного воздуха, °C Inlet air temperature, °C	0 ÷ 80	0 ÷ 80
Скорость вращения барабана, об/мин The speed of rotation of the drum, rpm	1 ÷ 19	2 ÷ 18
Количество форсунок Number of injectors	2	3
Внутренний диаметр шлангов / толщина стенки шлангов, мм Inner diameter of hoses / wall thickness of hoses, mm	Ø 3,2 / 1,6	Ø 4,8 / 1,6
Режим работы Operating mode	Ручной Manual	Автоматический / полуавтоматический / ручной Automatic / Semi-automatic / Manual



Рисунок 1. Белые точки на таблетках, покрытых пленочной оболочкой

Figure 1. White dots on film-coated tablets

ния для данных таблеток-ядер не удалось подобрать режимы нанесения пленочной оболочки без образования натиров.

Небольшая производительность коатера и продолжительный процесс нанесения пленочной оболочки сформировали «узкое место» в производственном цикле получения данного продукта, требующее масштабирования процесса.

Альтернативного оборудования для нанесения пленочного покрытия на производстве не было, что привело к выбору и закупке нового оборудования. Временная схема проекта отображена на ри-



Рисунок 2. Белые полосы на таблетках, покрытых пленочной оболочкой

Figure 2. White stripes on film-coated tablets



Рисунок 3. Черная полоса на таблетке, покрытой пленочной оболочкой

Figure 3. Black stripe on a film-coated tablet

сунке 4, где желтым цветом выделены работы, произведенные на производстве, а зеленым – работы, осуществленные на территории производителя оборудования.

Было закуплено и установлено новое технологическое оборудование – коатер BGK-150, который позволил увеличить производительность в 3 раза



Рисунок 4. Временная диаграмма Ганта масштабирования процесса нанесения пленочного покрытия

Figure 4. Time scale diagram of the film coating process

(то есть рабочий размер загрузки был увеличен в 3 раза, с 40 кг таблеток-ядер до 120 кг, а продолжительность процесса не изменилась и составила около 6 часов). Внедрение коатера BGK-150 в производственный цикл позволило автоматизировать процесс нанесения пленочного покрытия за счет возможности работать по заранее заданным параметрам в автоматическом режиме. Данный режим работы блокирует возможность внесения каких-либо корректировок в технологические параметры во время работы, что является преимуществом для валидации процесса.

При разработке режима нанесения пленочной оболочки опирались на имеющиеся знания о продукте. Витамины, как термолабильные ингредиенты, чувствительны к нагреву, в связи с этим основным параметром стала температура выходящего воздуха (температура сердцевин). Все остальные параметры (температура входящего воздуха, расход пленкообразующей суспензии, скорость вращения барабана) были подобраны для обеспечения данной температуры на протяжении всего процесса, поддержания «текучести» слоя таблеток и сохранения качества. Объем входящего воздуха подобран исходя из возможностей оборудования для обеспечения разрежения в барабане -30 ± 5 Па на протяжении всего процесса для формирования направленного потока воздуха.

Матирование барабана коатера BGK-150 не требуется, так как натирки (черные полосы) в ходе отработки технологического процесса не обнаружены. В связи с этим риск образования наливов значительно снижается. Таким образом, в результате масштабирования качество таблеток, покрытых оболочкой, сохранилось в полном объеме и даже улучшилось.

Также были проведены успешные эксперименты по увеличению объема загрузки до $80 \div 90$ кг (в 2 раза больше первоначальной). Следовательно, размер загрузки нового коатера может меняться без изменения качества таблеток, покрытых пленочной оболочкой, что позволит поддерживать рентабельность производства без ущерба для качества.

Кривые высвобождения, полученные при контроле качества таблеток, покрытых пленочной оболочкой (рисунок 5), показывают сходимый результат между двумя аппаратами и разным размером загрузки BGK-150. В соответствии со спецификацией качества в среду растворения должно перейти не менее 75 % витаминов за 30 минут, что выполняется на всех отработанных размерах загрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные экспериментальные исследования процесса масштабирования нанесения пленочного покрытия на примере витаминно-минеральных комплексов позволили определить, что конструктивные особенности аппарата для нанесения покрытий (коатера) требуют использования вспомогательной операции – матирования барабана, что влечет за собой риск человеческой ошибки, оказывающей высокое влияние на качество таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Небольшая производительность данного коатера и продолжительный процесс нанесения пленочной оболочки сформировали «узкое место» в производственном цикле получения данного продукта, требующее масштабирования процесса. Для осуществления этого процесса было решено выбрать и закупить новое оборудование для нанесения покрытий.

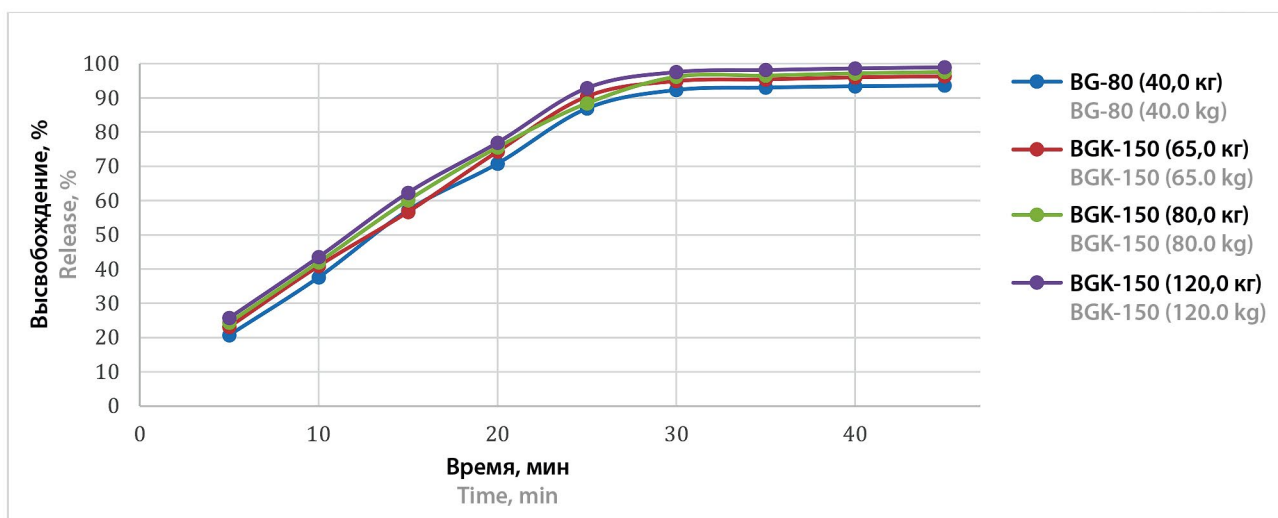


Рисунок 5. Кривые высвобождения витаминно-минерального комплекса

Figure 5. Vitamin-mineral complex release curves

Таким образом, масштабирование процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра витаминно-минерального комплекса позволило:

- увеличить производительность;
- отработать универсальный режим нанесения пленочной оболочки, позволяющий менять размер загрузки с сохранением качества;
- сократить продолжительность производственного цикла на 2 смены за счет ускорения процесса нанесения пленочной оболочки;
- исключить вспомогательную операцию – матирование барабана;
- повысить качество таблеток, покрытых пленочной оболочкой, за счет улучшения внешнего вида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таубэ А. А., Шигарова Л. В., Флисюк Е. В., Наркевич И. А. Обеспечение качества производства лекарственных средств: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 160 с. DOI: 10.33029/9704-8000-7-ОКР-2023-1-160.
2. 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.
3. Li L., Kemp I., Palmer M. A DEM-based mechanistic model for scale-up of industrial tablet coating processes. *Powder Technology*. 2020;364:698–707. DOI: 10.1016/j.powtec.2020.01.087.
4. Каухова И. Е., Басевич А. В., Марченко А. Л., Григорьев Е. Г., Соловьев К. А., Буракова М. А., Пучкова Е. М. Особенности обеспечения качества лекарственных средств на этапе создания производства. *Фармация*. 2014;6:49–51.
5. Boehling P., Jacevic D., Detobel F., Holman J., Wareham L., Metzger M., Khinast J. G. Validating a numerical simulation of the ConsiGma(R) coater. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22:10. DOI: 10.1208/s12249-020-01841-7.
6. Choi M., Porter S. C., Macht B., Meisen A. Novel coating uniformity models for tablet pan coaters. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(1):7. DOI: 10.1208/s12249-020-01857-z.
7. Басевич А. В., Дзюба А. С., Каухова И. Е., Андреева П. И. Разработка алгоритма создания нового препарата. Стадия 1: Фармацевтическая разработка. *Формулы Фармации*. 2019;1(1):22–31.
8. Mostafaei F., Khinast J. G., Rimmelgas J., Forgber T. Simultaneous optimization of inter- and intra-tablet coating variability in a lab-scale coating process via DEM-MC simulations. *Powder Technology*. 2023;428:118788. DOI: 10.1016/j.powtec.2023.118788.
9. Акамова А. В., Немятых О. Д., Наркевич И. А. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;4:276–280.
10. Наркевич И. А., Немятых О. Д., Медведева Д. М., Ладутько Ю. М., Тернинко Т. М., Загалов Д. Э., Михайлова Ю. В. Анализ российского рынка антибактериальных пре-

паратов для педиатрии. *Ремедиум*. 2019;10:52–57. DOI: 10.21518/1561-5936-2019-10-52-57.

11. Коннова А. А., Макарова Л. В. Обеспечение качества и конкурентоспособности продукции предприятий фармацевтической промышленности. *E-Scio*. 2019;5(32):428–435.
12. Покровская В. Система контроля таблеток и капсул в блистерах на базе решений COGNEX. *Control Engineering Россия*. 2019;1(79):72–75.
13. Тишков С. В., Гаврилов Д. И., Блынская Е. В., Алексеев К. В., Буюева В. В., Виноградов В. П. Особенности применения математических моделей, описывающих массообменные процессы в технологии нанесения пленочных покрытий для двояковыпуклой таблетки. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(4):28–33. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-4-28-33.
14. Гуреева С. Н. Фармако-технологические и биофармацевтические аспекты нанесения покрытий на твердые лекарственные формы. *Актуальные проблемы медицины*. 2013;11(154):253–257.
15. Choi M., Porter S. C., Meisen A. Interrelationships between coating uniformity and efficiency in pan coating processes. *AAPS PharmSciTech*. 2021;4;22(8):265. DOI: 10.1208/s12249-021-02155-y.
16. Sivanapillai R., Ehrig A., Nogueira L. W., Vukosavljevic B., Grilc B., Ilic I. G., Bharadwaj R., Sibanc R. A validation of discrete-element model simulations for predicting tablet coating variability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;642:123109. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123109.
17. Pasternak L., Sommerfeld M., Muramulla P., Yuan F.-L., Gopireddy S., Urbanetz N., Profitlich T. Tablet coating in lab-scale drum coaters: Combining DEM simulations and spray experiments to predict tablet coating. *Powder Technology*. 2023;427:118683. DOI: 10.1016/j.powtec.2023.118683.
18. Farivar F., Zhang H., Tian Z. F., Gupte A. CFD-DEM-DDM model for spray coating process in a Wurster coater. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;109(12):3678–3689. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.09.032.
19. Chen J., Yang Q., Liu J., Jin M., He S., Zhou X., Zhou H., Dong J., Yang G., Zhu J. Understanding the correlations between tablet flow dynamics and coating uniformity in a pan coater: Experiments and simulations. *Chemical Engineering Journal*. 2023;471:144392. DOI: 10.1016/j.cej.2023.144392.
20. Christodoulou C., Sorensen E., García-Muñoz S., Mazzei L. Mathematical modeling of spray impingement and film formation on pharmaceutical tablets during coating. *Chemical Engineering Research and Design*. 2020;153:768–788. DOI: 10.1016/j.cherd.2019.11.029.
21. Liu H., Meyer R., Flamm M., Wareham L., Metzger M., Tantuccio A., Yoon S. Optimization of Critical Quality Attributes in Tablet Film Coating and Design Space Determination Using Pilot-Scale Experimental Data. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(1):17. DOI: 10.1208/s12249-020-01884-w.

REFERENCES

1. Taube A. A., Shigarova L. V., Flisyuk E. V., Narkevich I. A. Ensuring the quality of production of medicines: study guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 160 p. (In Russ.) DOI: 10.33029/9704-8000-7-ОКР-2023-1-160.

2. 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.
3. Li L., Kemp I., Palmer M. A DEM-based mechanistic model for scale-up of industrial tablet coating processes. *Powder Technology*. 2020;364:698–707. DOI: 10.1016/j.powtec.2020.01.087.
4. Kaukhova I. E., Basevich A. V., Marchenko A. L., Grigor'ev E. G., Solov'ev K. A., Burakova M. A., Puchkova E. M. Features of ensuring the quality of medicines at the stage of production creation. *Pharmacy*. 2014;6:49–51. (In Russ.)
5. Boehling P., Jacevic D., Detobel F., Holman J., Wareham L., Metzger M., Khinast J. G. Validating a numerical simulation of the ConsiGma(R) coater. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22:10. DOI: 10.1208/s12249-020-01841-7.
6. Choi M., Porter S. C., Macht B., Meisen A. Novel coating uniformity models for tablet pan coaters. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(1):7. DOI: 10.1208/s12249-020-01857-z.
7. Basevich A. V., Dzjuba A. S., Kaukhova I. E., Andreeva P. I. Creating new drugs design patterns. Step one. Pharmaceutical development. *Pharmacy Formulas*. 2019;1(1):22–31. (In Russ.)
8. Mostafaei F., Khinast J. G., Rimmelgas J., Forger T. Simultaneous optimization of inter- and intra-tablet coating variability in a lab-scale coating process via DEM-MC simulations. *Powder Technology*. 2023;428:118788. DOI: 10.1016/j.powtec.2023.118788.
9. Akamova A. V., Nemyatykh O. D., Narkevich I. A. Multiple view marketing analysis of the russian plant-based drugs market. *Drug development & registration*. 2017;4:276–280. (In Russ.)
10. Narkevich I. A., Nemyatykh O. D., Medvedeva D. M., Ladut'ko Yu. M., Terninko T. M., Zagalov D. E., Mikhaylova Yu. V. Analysis of the Russian paediatric antibacterials market. *Remedium*. 2019;10:52–57. (In Russ.) DOI: 10.21518/1561-5936-2019-10-52-57.
11. Konnova A. A., Makarova L. V. Ensuring the quality and competitiveness of products of pharmaceutical industry enterprises. *E-Scio*. 2019;5(32):428–435. (In Russ.)
12. Pokrovskaya V. A control system for tablets and capsules in blisters based on COGNEX solutions. *Control Engineering Russia*. 2019;1(79):72–75. (In Russ.)
13. Tishkov S. V., Gavrilov D. I., Blynskaya E. V., Alekseev K. V., Bueva V. V., Vinogradov V. P. Peculiarities of the application of mathematical models describing mass transfer processes in film coating technology for biconvex tablet. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(4):28–33. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-4-28-33.
14. Gureeva S. N. Pharmaco-technological and biopharmaceutical aspects of overcoating on solid medicinal forms. *Challenges in modern medicine*. 2013;11(154):253–257. (In Russ.)
15. Choi M., Porter S. C., Meisen A. Interrelationships between coating uniformity and efficiency in pan coating processes. *AAPS PharmSciTech*. 2021;4;22(8):265. DOI: 10.1208/s12249-021-02155-y.
16. Sivanesapillai R., Ehrig A., Nogueira L. W., Vukosavljevic B., Grilc B., Ilić I. G., Bharadwaj R., Sibanc R. A validation of discrete-element model simulations for predicting tablet coating variability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;642:123109. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123109.
17. Pasternak L., Sommerfeld M., Muramulla P., Yuan F.-L., Gopireddy S., Urbanetz N., Profitlich T. Tablet coating in lab-scale drum coaters: Combining DEM simulations and spray experiments to predict tablet coating. *Powder Technology*. 2023;427:118683. DOI: 10.1016/j.powtec.2023.118683.
18. Farivar F., Zhang H., Tian Z. F., Gupte A. CFD-DEM-DDM model for spray coating process in a Wurster coater. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;109(12):3678–3689. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.09.032.
19. Chen J., Yang Q., Liu J., Jin M., He S., Zhou X., Zhou H., Dong J., Yang G., Zhu J. Understanding the correlations between tablet flow dynamics and coating uniformity in a pan coater: Experiments and simulations. *Chemical Engineering Journal*. 2023;471:144392. DOI: 10.1016/j.cej.2023.144392.
20. Christodoulou C., Sorensen E., García-Muñoz S., Mazzei L. Mathematical modeling of spray impingement and film formation on pharmaceutical tablets during coating. *Chemical Engineering Research and Design*. 2020;153:768–788. DOI: 10.1016/j.cherd.2019.11.029.
21. Liu H., Meyer R., Flamm M., Wareham L., Metzger M., Tantuccio A., Yoon S. Optimization of Critical Quality Attributes in Tablet Film Coating and Design Space Determination Using Pilot-Scale Experimental Data. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(1):17. DOI: 10.1208/s12249-020-01884-w.