

На правах рукописи



Кот Анна Владимировна

**Исследование трансфера технологии твердых лекарственных форм на
примере процесса нанесения покрытий на таблетки**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Санкт-Петербург
2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Флисюк Елена Владимировна доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Абрамович Римма

Александровна

доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», начальник научно-производственного участка Медицинского научно-образовательного института

Облучинская Екатерина Дмитриевна

кандидат фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Мурманский морской биологический институт Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории зообентоса и руководитель научно-исследовательской группы биохимии и технологии (гидробионтов) водорослей и беспозвоночных лаборатории зообентоса

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» марта 2025 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.063.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197227, г. Санкт-Петербург, пр. Испытателей, д.14) и на сайте диссертационного совета (<http://dissovet.spcpu.ru>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.063.01,
кандидат фармацевтических наук, доцент



Орлов А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Деятельность фармацевтической промышленности основывается на трех основных задачах: обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Непрерывное повышение качества лекарственных препаратов осуществляется как при разработке новых, так и при совершенствовании технологии существующих лекарственных препаратов.

Качество лекарственных препаратов лежит в основе Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года (утверждена Распоряжением Правительства РФ от 07.06.2023 г.). Одним из основных направлений реализации Стратегии является: разработка инновационных лекарственных препаратов, обеспечивающая надлежащий уровень качества на всех этапах их жизненного цикла.

В настоящее время, к числу наиболее распространенных лекарственных форм относятся твердые лекарственные формы, выпускаемые в виде таблеток, в том числе покрытых оболочкой. В общем объеме выпуска лекарственных препаратов более 27% приходится на долю таблеток, покрытых оболочкой.

По статистическим данным наибольшее количество рекламаций относящихся к таблетированной лекарственной форме поступает по показателю «Описание». В производстве таблеток нанесение покрытий является заключительной технологической операцией, поэтому качество выпускаемых таблеток во многом зависит от организации этого процесса.

Цель этой операции состоит в том, чтобы обеспечить защиту лекарственного вещества от воздействия факторов внешней среды (влаги, кислорода воздуха, света), от влияния кислой среды желудочного сока, для защиты слизистой оболочки желудка от раздражающего действия лекарственных препаратов, а также для пролонгации действия лекарственных веществ. Кроме того, покрытия создают возможность направленной резорбции лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте, маскируют неприятный вкус и запах лекарственных веществ, повышают стабильность, продлевают срок хранения и улучшают внешний вид препаратов. Наиболее перспективными и современными в настоящее время из всех существующих видов являются пленочные покрытия.

В процессе нанесения покрытия на поверхности твердой лекарственной формы формируется оболочка из материала покрытия заданной толщины, которая обеспечивает защитные или пролонгированные функции. Необходимо учитывать, что целостность оболочки влияет на распадаемость и время высвобождения действующего вещества, что обеспечивает терапевтическую эффективность лекарственных препаратов.

Одной из важнейших и неотъемлемых стадий жизненного цикла любого лекарственного препарата является трансфер технологии. Трансфер технологии проводят неоднократно на всех этапах разработки лекарственного препарата, а также при изменении массы загрузки, конструкции оборудования и производственной площадки. При любом трансфере технологии необходимо заново подбирать технологические режимы для достижения заданных при регистрации показателей качества лекарственных препаратов.

Таким образом, при разработке таблеток, покрытых пленочной оболочкой стадия трансфера, имеет большое значение. С учетом современной концепции оценки рисков «Качество через разработку» или Quality-by-Design (QbD) ключевым фактором является разработка оптимальной технологии для получения качественного продукта.

Таким образом, учитывая концепцию QbD для достижения продукта, соответствующего требованиям нормативной документации, наиважнейшим процессом является разработка режимов нанесения пленочной оболочки. При трансфере технологии должны быть разработаны технологические режимы, обеспечивающие получение качественного продукта. В связи с этим, трансфер технологии стоит рассматривать через призму QbD.

Существующие отечественные и зарубежные работы в области исследования процесса нанесения покрытий, посвящены главным образом решению узких технологических задач и отражают лишь отдельные частные стороны проблемы. Несмотря на различие подходов к описанию процессов нанесения покрытий и попыток обобщить с теоретической точки зрения многочисленные экспериментальные данные, до настоящего времени в литературных источниках отсутствуют комплексные рекомендации по подбору режимов нанесения оболочки на таблетки. Трансфер технологии, как стадия жизненного цикла лекарственных препаратов, также практически не изучен. В связи с этим, исследование трансфера технологии твердых лекарственных форм на примере процесса нанесения покрытий на таблетки на основе системного анализа, несомненно является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

В зарубежных литературных источниках представлены исследования по изучению методов анализа равномерности толщины пленочной оболочки на таблетках, однако, причины возникновения неоднородности толщины пленочного покрытия и способы устранения практически не изучены. Неравномерная толщина покрытия образуется вследствие возникновения различных дефектов на поверхности покрытия таблеток, например, потертостей, целлюлита (наплыва), разнотона и т.д. У каждого из перечисленных видов дефектов свои причины и способы устранения, которые ранее не изучались.

В отечественной и зарубежной литературе встречаются описания отдельных видов дефектов как побочное явление при разработке лекарственных препаратов. Таким образом, до настоящего времени отсутствует классификация дефектов внешнего вида таблеток, покрытых оболочкой и не описаны причинно-следственные связи появления и устранения каждого типа дефекта. Также отсутствуют рекомендации по подбору технологических режимов нанесения пленочной оболочки на таблетки при проведении трансфера технологии. Таким образом, выявление закономерностей и изучение влияния параметров процесса на качество покрытия при проведении трансфера технологии, несомненно актуальная задача для фармацевтической промышленности.

Цель работы

Целью данного исследования явилось изучение трансфера технологии твердых лекарственных форм на примере процесса нанесения покрытий на таблетки с учетом современной концепции оценки рисков QbD.

Задачи, решаемые для достижения поставленной цели:

1. Провести анализ существующих подходов к трансферу технологии нанесения пленочных оболочек на таблетки.
2. Разработать диаграмму Исикавы и провести анализ видов и последствий отказов (FMEA) для получения качественного покрытия на таблетках.
3. Разработать классификацию дефектов внешнего вида таблеток, покрытых оболочкой.
4. Провести экспериментальное исследование процесса нанесения оболочки для определения оптимальных технологических режимов, обеспечивающих качественное покрытие таблеток.
5. Изучить причины возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых пленочной оболочкой и разработать мероприятия по минимизации возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых оболочкой.
6. Исследовать влияние дефектов внешнего вида покрытия на профиль растворения таблеток.
7. Разработать Дерево принятия решений при проведении трансфера технологии для получения качественного покрытия с учетом причин возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых оболочкой.
8. Определить мероприятия, необходимые при планировании и проведении трансфера технологии на стадии нанесения оболочки на таблетки для обеспечения качества таблеток.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное изучение дефектов внешнего вида таблеток, покрытых оболочкой, определены причины их возникновения и способы устранения.

Исследованы факторы технологического процесса, влияющие на качество таблеток, покрытых оболочкой.

Предложен риск-ориентированный подход, лежащий в концепции QbD, позволяющий сократить количество экспериментов за счет анализа процесса. Определено влияние различных дефектов покрытия в пределах одной технологической серии на высвобождение действующих веществ из таблеток различной природы по тесту «Растворение».

Разработана диаграмма Исикавы, учитывающая все риски, возникающие при получении качественного покрытия и сделан анализ режимов и последствий отказов (FMEA) на основании выявленных рисков для разработки качественного покрытия.

Впервые разработано Дерево принятия решений на основе исследованных закономерностей возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых оболочкой в зависимости от изменения параметров в режимах нанесения оболочки.

Полученные зависимости универсальны и могут использоваться при разработке режимов нанесения оболочек в аппаратах барабанного типа периодического действия таблеток любой геометрической формы.

Теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования

Показана принципиальная возможность и эффективность создания технологии нанесения покрытий, обеспечивающей работу в аппаратах барабанного типа в оптимальных режимах при трансфере.

Разработан риск-ориентированный подход при трансфере технологии на стадии нанесения пленочного покрытия на таблетки-ядра, применимый к процессу нанесения пленочной оболочки в аппаратах барабанного типа различных конструкций.

Результаты исследования могут быть использованы при разработке режимов нанесения пленочных оболочек на таблетки различных геометрических параметров на предприятиях фармацевтической промышленности.

Материалы по исследованию трансфера технологии твердых лекарственных форм на примере процесса нанесения покрытий на таблетки используются в научно-исследовательской деятельности кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках разработки новых лекарственных препаратов с учетом концепции QbD (акт внедрения от 21.09.2024), в учебном процессе дисциплины «Технология готовых лекарственных средств» по направлению подготовки 18.03.01 «Химическая технология» кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 21.09.2024 г.).

Разработанный алгоритм проведения переноса технологии используются при трансфере процесса нанесения пленочных покрытий на АО «Вертекс» (акт о внедрении от 01.04.2024 г. АО «ВЕРТЕКС»).

Методология и методы исследования

В исследовании были применены физико-химические, технологические, биофармацевтические и аналитические методы, описанные в Государственной Фармакопее РФ XIV и XV.

В работе использовались методы статистической обработки данных при помощи пакета Microsoft Office Excel (версия 16.42).

Экспериментальные работы были проведены на современном технологическом и аналитическом оборудовании, прошедшем аттестацию. Средства измерения, примененные в исследовании, имеют свидетельства о поверке.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность результатов исследования определяется воспроизводимостью данных, использованием современных методов анализа, методов статистической обработки данных,

применением аттестованного технологического и аналитического оборудования, поверенных средств измерений.

Основные результаты диссертационной работы представлены на 1 республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы и тенденции развития современной фармацевтической отрасли» 25-26 апреля 2023 г., XIII и XIV Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация потенциал будущего», 9-ой Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2023», Всероссийской конференции «Современная фармация: вызовы, ожидания, решения» 23-25 марта 2023 г, конференции GLP-PLANET IV, на семинаре в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Классификация дефектов внешнего вида таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Группировка выявленных дефектов по наиболее частой корневой причине их возникновения.
2. Основные причины возникновения каждого классифицированного дефекта внешнего вида таблеток, покрытых пленочной оболочкой.
3. Разработка мероприятий по минимизации возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых оболочкой.
4. Оценка влияния дефектов внешнего вида на показатели качества таблеток, покрытых пленочной оболочкой.
5. Риск-ориентированный подход к разработке режимов покрытия таблеток, покрытых пленочной оболочкой.
6. Подход к планированию трансфера технологии, включающий мероприятия необходимые для успешного переноса технологии на стадии нанесения покрытия.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению: анализ рисков в системе управления качеством.

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов

Автором лично проведены все этапы исследовательской работы по планированию и проведению экспериментов, сбору и обработке данных, анализу полученных результатов, оформлению диссертационной работы. Автором внесен решающий вклад в формулирование и интерпретацию основных научных результатов, а также лично осуществлялось оформление тезисов и статей по тематике исследования. Степень личного участия автора составила не менее 90%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам:

2. Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств.

4. Организация фармацевтической разработки. Трансфер (перенос) фармацевтических технологий и аналитических методик из научных лабораторий в промышленное производство.

7. Разработка и совершенствование научных, методологических и практических принципов систем качества. Управление рисками лекарственных средств, аудиты систем качества.

Публикации материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 взаимосвязанных глав, заключения, и списка литературы. Работа изложена на 207 страницах машинописного текста, содержит 156 рисунков, 25 таблиц. Список литературы включает 135 источников, из них 84 на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Литературный обзор

В литературном обзоре подробно рассмотрена важнейшая стадия жизненного цикла лекарственного препарата «Трансфер технологии», как наиболее сложный этап внедрения, присутствующий в жизненном цикле любого лекарственного препарата. Кратко приведена технология таблеток, покрытых пленочной оболочкой, представлен обзор видов оболочек и компонентов, входящих в составы смеси для приготовления пленочной оболочки. Особое внимание уделено математической модели, описывающей процесс нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра. Выявлены и описаны наиболее часто встречающиеся в литературе дефекты внешнего вида, возникающие на таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Рассмотрена аппаратура для нанесения покрытий на таблетки ядра в установках барабанного типа и аппаратах псевдооживленного слоя. Современное оборудование позволяет настроить параметры процесса и добиться качественного покрытия на таблетках-ядрах.

Глава 2. Материалы и методы

Объекты исследования

Для изучения влияния массы таблеток и их геометрических характеристик на возможность образования дефектов в процессе нанесения оболочек на таблетки в качестве объектов исследования были использованы таблетки-ядра тиоктовой кислоты, метформина, лозартана и силденафила, обладающие разными геометрическими параметрами (Тиоктовая-кислота 300 мг - круглые 9,0 мм, Тиоктовая кислота 600 мг - облонги 16,4*8,2 мм), Метформин 500 мг - круглые 12,0 мм, Метформин 850 мг - облонги 20,0*10,0 мм, Лозартан 100 мг – круглые 9,00 мм, Силденафил 100 мг – круглые 9,00 мм).

Таблетки-ядра принадлежат к разным терапевтическим группам: гепатопротекторы, гипогликемические средства, антагонисты рецепторов ангиотензина II (AT1-подтип), регуляторы потенции.

Таблетки-ядра покрывали защитными пленочными оболочками различного состава и концентрации производителей Biogrand GmbH и Colorcon. Состав большинства оболочек состоял из гипромеллозы, талька, титана диоксида, макрогола (полиэтиленгликоля) 4000 и красителей жёлтого, розового, голубого цветов.

Оборудование и методы исследования

В экспериментальном исследовании отработка технологических режимов нанесения пленочной оболочки на таблетки проводилась в аппаратах барабанного типа (коатерах) различных конструкций. Основные характеристики оборудования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Технические характеристики оборудования

Производитель	Pro-face, Китай	ZHEJIANG CANAAN TECHNOLOGY LIMITED, Китай
Допускаемая загрузка	30 ÷ 80 л	75 ÷ 150 л
Скорость вращения барабана	1 ÷ 19 об/мин	2 ÷ 118 об/мин
Количество форсунок	2	3
Тип барабана	Перфорированный	Перфорированный
Режим работы	Ручной	Ручной, полуавтоматический, автоматический

Оценку качества таблеток, покрытых пленочной оболочкой, проводили на основании испытания «Описание» и теста сравнительной кинетики растворения. Определение количественного содержания действующего вещества в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, проводили методом СФ-спектроскопии и ВЭЖХ в условиях, описанных в НД на конкретный лекарственный препарат.

В работе применяли инструменты концепции QbD:

- диаграмма Исикавы – для определения факторов, влияющих на качество покрытия на таблетках ядрах;
- анализа рисков FMEA (анализ видов и последствий отказов) для оценки рисков и разработки корректирующих и предупреждающих мер;
- дерево принятия решений – для разработки алгоритма подбора технологических параметров при выборе режимов нанесения пленочной оболочки.

Все результаты экспериментов подвергались статистической обработке.

Глава 3. Факторы, влияющие на качество нанесения покрытия на таблетки

Применение инструментов QbD при теоретическом изучении процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки ядра для получения качественного покрытия позволило выявить 6 основных факторов, влияющих на процесс. Разработана диаграмма Исикавы (рисунок 1), определившая основные направления для дальнейшего исследования.

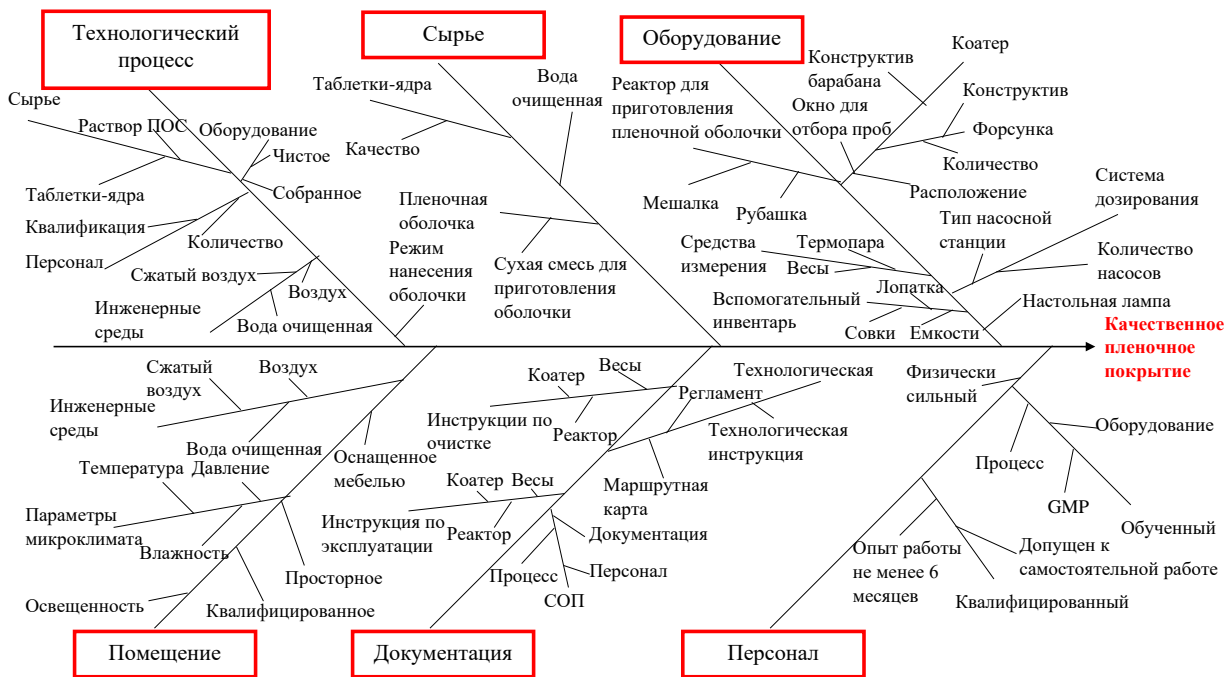


Рисунок 1. Диаграмма Исикавы. Факторы влияющие на качественное пленочное покрытие

Установлены «очевидные» факторы, влияющие на процесс нанесения плёночной оболочки, представленные на рисунке 2:

- количество (объем) и температура входящего воздуха;
- расход пленкообразующего материала;
- давление воздуха на распыл, на формирование факела;
- расстояние от форсунок до слоя таблеток;
- скорость вращения барабана
- разрежение;
- физико-химические свойства таблеток-ядер.

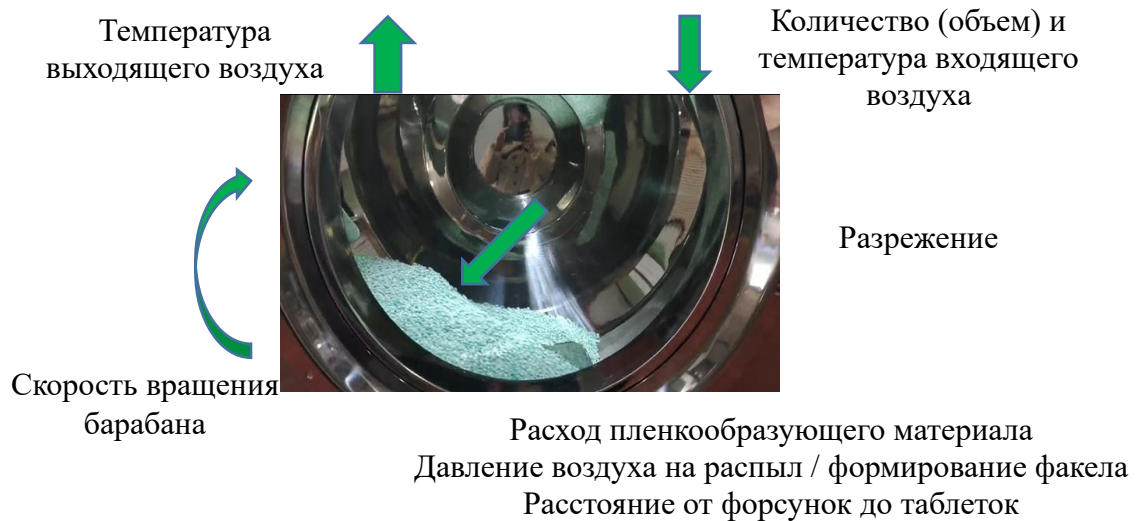


Рисунок 2. Очевидные факторы влияющие на процесс нанесения плёночной оболочки

Процесс нанесения пленочных покрытий представляет собой сложный тепло-массобменный процесс. В процессе нанесения оболочки на таблетки материал покрытия (водный раствор полимеров) вводится в слой с помощью пневматической форсунки и затем, благодаря интенсивному вращению барабана, равномерно распределяется по поверхности таблеток. При этом процесс протекает циклически: сначала на поверхности таблеток образуется тонкая пленка жидкости, затем в течение короткого промежутка времени она подсыхает в промежуточной области слоя и цикл вновь повторяется. Таким образом, процесс нанесения покрытия совмещается с процессом сушки. Для расчета этого процесса обычно используют балансовые соотношения теплообмена. Однако применение этих соотношений часто приводит к ошибкам в определении параметров процесса, нарушению устойчивости и вызывает необходимость снижения производительности установки.

Проведенные нами исследования показали, что одним из параметров, определяющих устойчивость процесса, является кинетика теплообмена между таблетками и горячим теплоносителем. Кинетика внешнего теплообмена в процессе сушки определяется изменением концентрации паров влаги и изменением температуры теплоносителя вблизи поверхности таблетки. Наличие разности концентраций создает поток пара, направленный от поверхности в ядро теплоносителя, а наличие разности температур обеспечивает подвод теплоты к поверхности таблетки.

Температура таблеток неравномерна по поверхности и объему слоя таблеток (рисунок 3). Технически проще измерить температуру выходящего воздуха. Поэтому, для рутинного контроля оптимальным количественным показателем, позволяющим контролировать процесс нанесения оболочки и при необходимости принять решение о корректировке режима покрытия, является температура выходящего воздуха.

В связи с тем, что визуально оценить качество покрытий достаточно трудно, ориентирами для корректировки режима покрытия выбраны – температура выходящего из аппарата воздуха и температура слоя таблеток. Анализ результатов экспериментального исследования показал, что в ходе определения технологического режима нанесения пленочной оболочки на таблетки, обнаружено влияние разности температур выходящего воздуха и температурой слоя на качество оболочки. Эта разность температур должна поддерживаться в

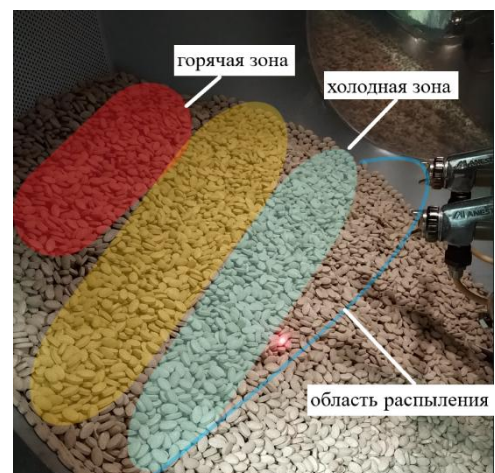


Рисунок 3. Распределение температурных областей в слое таблеток

определенном диапазоне и нарушение этого параметра процесса может привести к критической ошибке, особенно на начальных этапах процесса.

Самая стрессовая стадия – нагрев таблеток-ядер. Под действием теплового потока таблетки-ядра разогреваются, а при резком нагреве поры раскрываются, что приводит к вспучиванию ядра и даже растрескиванию. Поэтому стадия прогрева должна осуществляться в мягких условиях. С учетом индивидуальных особенностей таблеток-ядер (гидрофильность / гидрофобность, термочувствительность) необходимо подбирать оптимальные параметры для получения качественного покрытия

К «неочевидным» факторам, влияющим на процесс отнесены конструктив оборудования, тип комплектующих (шланги, фильтры, уплотнения и т. д.)

Глава 4. Дефекты оболочки, возникающие при нанесении покрытия на таблетки

В результате проведенного экспериментального исследования разработана классификация дефектов внешнего вида таблеток, возникающих в процессе нанесения пленочной оболочки:

1. По степени влияния:

- оказывающие влияние на фармакологическое действие, терапевтический эффект (растворение, высвобождение действующего вещества, стабильность при хранении);
- не влияющие на фармакологическое действие (визуальные несоответствия).

2. По причине возникновения:

- качество исходных компонентов (пленкообразующие композиции или состав таблетки-ядра);
- оборудование;
- персонал (человеческий фактор);
- технологический процесс таблетирования;
- технология нанесения оболочки.

3. По тяжести последствий:

- критические дефекты – обуславливающие невозможность дальнейшего использования полупродукта, запрещающий выпуск к реализации продукта;
- значительный дефект – значительно влияет на внешний вид, но с учётом адекватного количества можно использовать полупродукт на дальнейших стадиях производственного процесса после пересмотра и отбраковки.
- незначительный дефект – дефект внешнего вида, не требующий корректировки.

На основании статистического анализа, систематизации дефектов и частоты возникновения брака, выявлены зависимости частоты возникновения дефектов и их типов. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Классификация типов дефектов и частота их возникновения

Тип дефекта	Частота возникновения
По степени влияния	
оказывающие влияние на фармакологическое действие	30,0±2,0%
не влияющие на фармакологическое действие	70,0±2,0%
По причине возникновения	
качество исходных компонентов	5,1±1,4%
оборудование	10,3±3,1%
персонал	15,7±1,6%
технологический процесс таблетирования	24,8±2,3%
технология нанесения оболочки	44,1±1,7%
По тяжести последствий	
критические дефекты	7,3±1,8%
значительный дефект	30,4±1,2%
незначительный дефект	62,3±2,3%

В результате исследования выявлено и классифицировано 15 видов дефектов внешнего вида таблеток, покрытых пленочной оболочкой (таблица 3). Из которых 8 типов дефектов могут

образоваться только на стадии нанесения плёночной оболочки. В связи с этим разработка параметров, способствующих минимизации вероятности образования дефектов, является актуальной задачей.

Таблица 3. Стадии образования дефектов внешнего вида

Дефект	Таблетирование	Нанесение пленочной оболочки
Целлюлит (наплыв)	нет	да
Сколы открытые	нет	да
Сколы закрытые	да	да
Залип/Выемка	да	да
Разрыв оболочки	нет	да
Расслоение	да	да
Разлом таблетки	да	да
Потертость	нет	да
Слипшиеся таблетки	нет	да
Пигментация	нет	да
Разнотон	нет	да
Царапина	да	да
Трещина	да	да
Налип/нарост/бородавка	нет	да
Механическое включение	да	да

Для каждого типа дефекта внешнего вида проведено исследование зависимости количества дефектов внешнего вида от параметров, влияющих на процесс нанесения пленочной оболочки выявленных в главе 3. Полученные результаты сгруппированы по параметрам и представлены на рисунках 4-10. Некоторые дефекты внешнего вида имеют общие причины возникновения и возникают как побочные при устранении других типов дефектов. В связи с этим на графиках некоторые типы дефектов встречаются несколько раз.

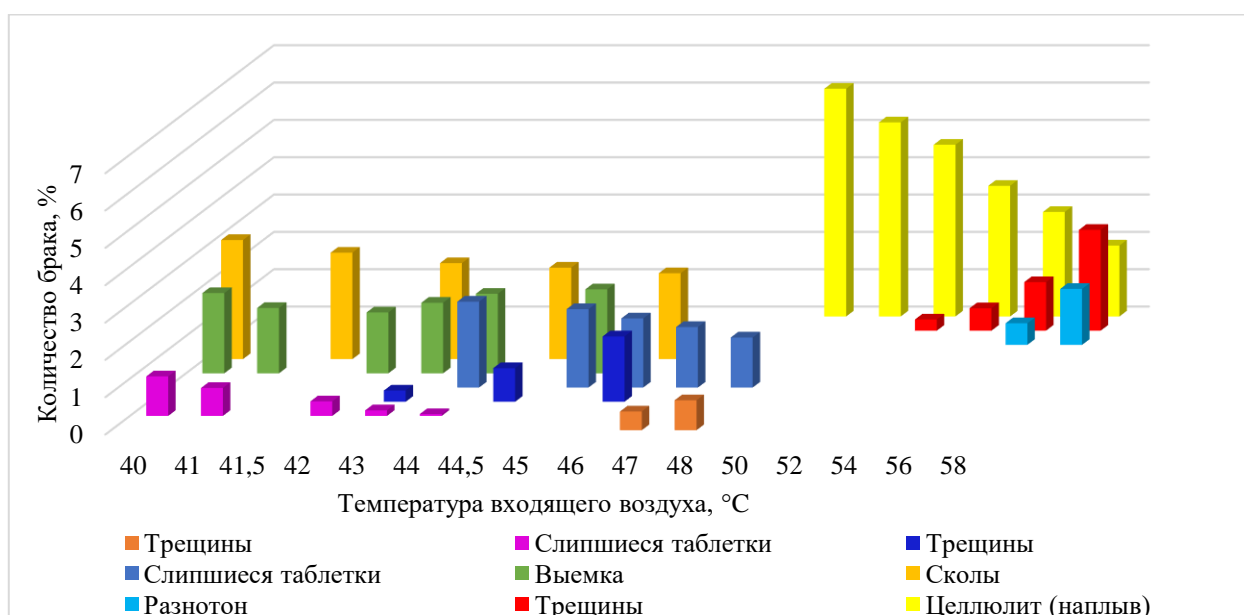


Рисунок 4. Зависимость дефектов внешнего вида от температуры входящего воздуха

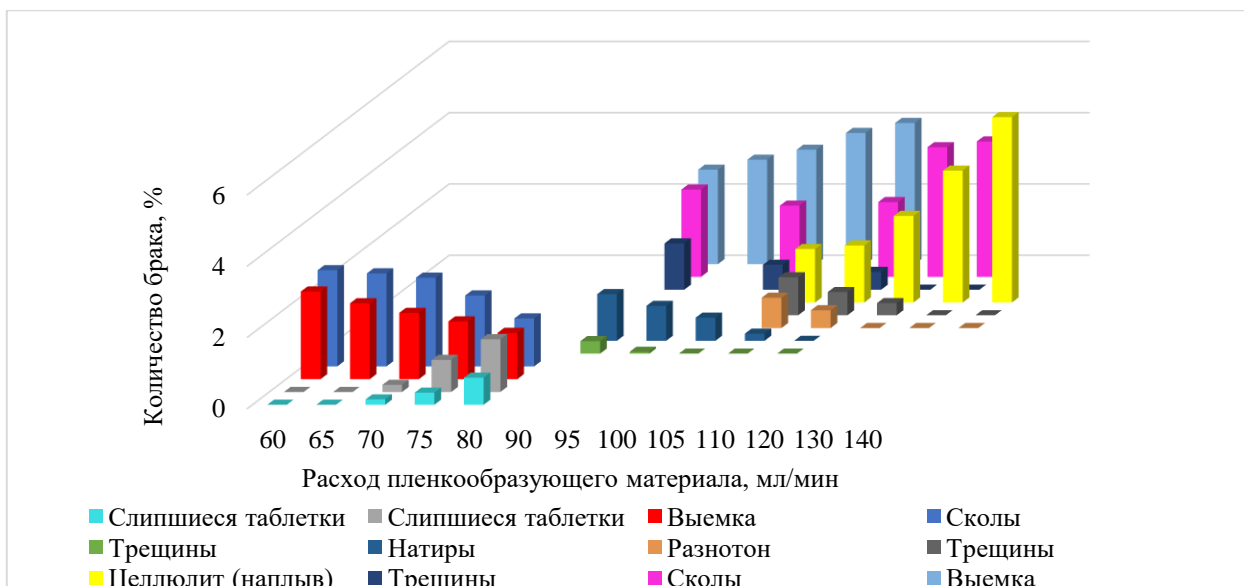


Рисунок 5. Зависимость дефектов внешнего вида от расхода пленкообразующего материала

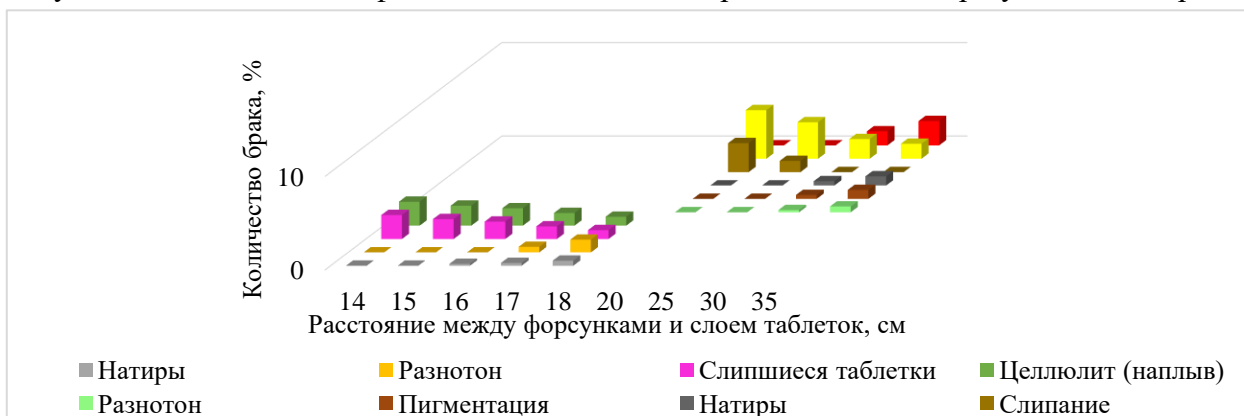


Рисунок 6. Зависимость дефектов внешнего вида от расстояния между форсунками и слоем таблеток

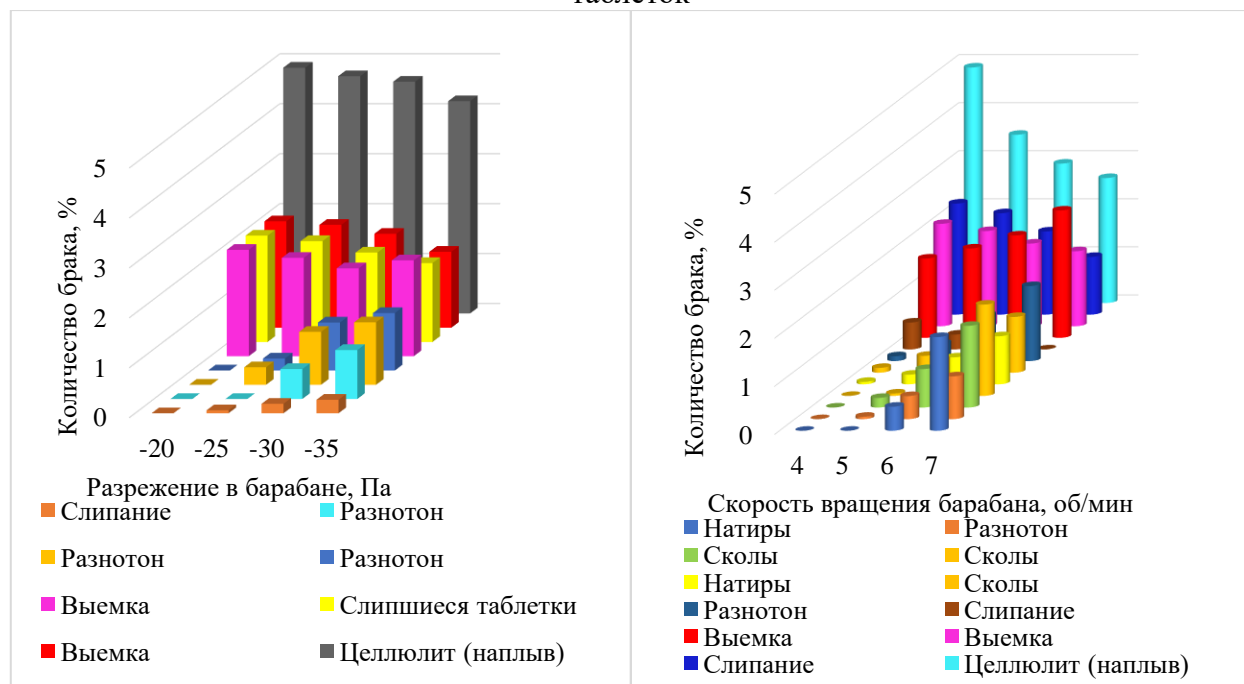


Рисунок 7. Зависимость дефектов внешнего вида от разрезания в барабане

Рисунок 8. Зависимость дефектов внешнего вида от скорости вращения барабана

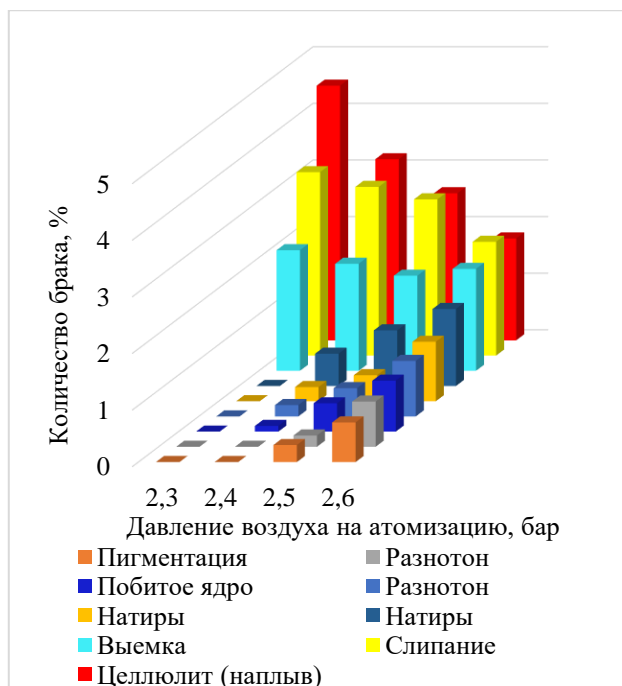


Рисунок 9. Зависимость дефектов внешнего вида от давления воздуха на атомизацию

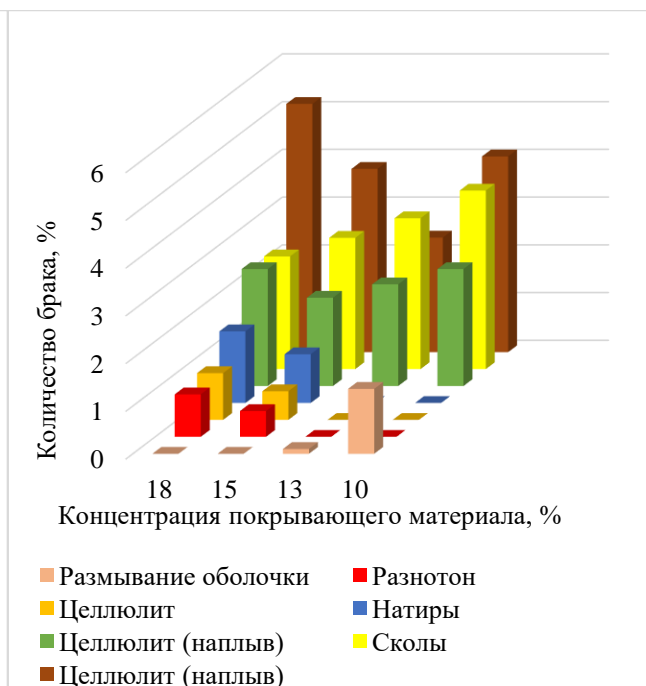


Рисунок 10. Зависимость дефектов внешнего вида от концентрации покрывающего материала

Полученные зависимости демонстрируют степень влияния параметров режимов нанесения покрытия на количество дефектов внешнего вида и являются доказательной базой для рекомендаций по подбору режимов нанесения оболочки для минимизации образования дефектов внешнего вида. На рисунках 4-6 очевидно влияние оборудования на диапазоны параметров, что отличается разным тепломассобменом в коатерах разного объема. Рекомендации по минимизации каждого вида дефекта внешнего вида основанные на зависимости между изменением каждого фактора влияющего на процесс и тенденцией по увеличению или уменьшению дефекта внешнего вида представлены ниже в п.1-11.

1. Наплыв / Целлюлит (рисунок 11) – непреднамеренное утолщение оболочки. В начальной стадии может выражаться в виде шероховатой поверхности, напоминающей апельсиновую корку (целлюлит). Утолщение оболочки приводит к неравномерности покрытия, которое может выражаться в неоднородности окраски таблеток, шероховатости поверхности. Кроме эстетического несовершенства может ухудшиться распадаемость и растворение таблетки из-за утолщения слоя покрытия.



Рисунок 11. «Наплыв / целлюлит»

При возникновении наплыва на моменте трансфера / масштабирования технологии, когда манипуляции с составом невозможны, необходимо варьировать технологическими параметрами, добиваясь распыления в условиях меньшей влажности (таблица 4).

Таблица 4. Наплыв. Причины возникновения и способы устранения.

Причины	Решение
Влажная поверхность таблетки-ядра, приводящая к набуханию таблетки-ядра	<ul style="list-style-type: none"> Увеличить температуру входящего воздуха Уменьшить расход пленкообразующего материала Увеличить разрежение Увеличить скорость вращения барабана
Переувлажнение таблетки в процессе нанесения пленочной оболочки	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить расход пленкообразующей суспензии Уменьшить размер капли (увеличить давление воздуха на атомизацию) Увеличить расстояние от форсунки до слоя таблеток Настроить угол распыления форсунки

Причины	Решение
Высокая вязкость покрывающего материала	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить концентрацию покрывающего материала

Кроме этого, для устранения Целлюлита на таблетках на моменте разработки состава таблеток, покрытых плёночной оболочкой, можно подобрать оптимальный состав пленкообразующей суспензии или таблетки-ядра, или добавить нанесение подложки – тонкого слоя защитного покрытия, препятствующего проникновению влаги к ядру таблетки. Данные мероприятия требуют регистрации (при необходимости перерегистрации) лекарственного препарата.

2. Выемка (поверхностная эрозия, размывание оболочки) (рисунок 12) – видимое нарушение толщины (в наихудшем случае целостности) оболочки, которая может ускорить продолжительность высвобождения действующего вещества, нарушив пролонгированный эффект или целевую доставку действующего вещества, снизить срок хранения.



Рисунок 12. «Выемка»

Большинство причин образования дефекта внешнего вида «Выемка» связаны со стадией таблетирования, поэтому для устранения данного дефекта необходимо совершенствовать параметры на стадии таблетирования и грануляции.

Причины возникновения выемки, способы устранения и последствия указаны в таблице 5.

Таблица 5. Выемка на таблетках, покрытых пленочной оболочкой

Причины	Решение
Низкие адгезивные свойства поверхности ядра таблетки	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить давление прессования таблеток
Залипы на стадии таблетирования (прилипание таблетки к верхним или нижним пуансонам)	<ul style="list-style-type: none"> Использовать антизалипных комплектов прессинструмента Заменить пуансоны (возможен износ)
Гигроскопичность таблетки-ядра	<ul style="list-style-type: none"> Изменить состав таблетки-ядра
Недостаточная спрессованность порошка в центре таблетки-ядра (рыхлое ядро)	<ul style="list-style-type: none"> Увеличить давление предварительного прессования Уменьшить температуру входящего воздуха
Нарушение целостности ядра – недостаточное сцепление гранул с поверхностью таблетки-ядра	<ul style="list-style-type: none"> Увеличить прочность Увеличить расход пленкообразующего материала Уменьшить скорость вращения барабана Увеличить разрежение Уменьшить температуру входящего воздуха Изменить количество нагнетаемого воздуха
Таблетка-ядро повышенной влажности, склонное к размыванию выпуклой части таблетки	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить расход пленкообразующего материала Увеличить температуру входящего воздуха Увеличить количество входящего воздуха Увеличить скорость вращения барабана Уменьшить размер капли Увеличить разрежение Увеличить расстояние от форсунки до слоя таблеток Увеличить концентрацию покрывающего материала

3. Слипание (рисунок 13) таблеток может быть друг с другом или с поверхностью оборудования (барабана).

Слипшиеся таблетки формируют двойную дозировку, при их разделении нарушается целостность оболочки (переход в дефект «разрыв оболочки»).

Основная причина возникновения слипшихся таблеток – высокая влажность во время процесса,



Рисунок 13. Слипшиеся таблетки

которая устраняется подбором оптимальных технологических режимов нанесения материала покрытия, обеспечивающих эффективную сушку таблеток.

Причины возникновения слипшихся таблеток и способы устранения указаны в таблице 6.

Таблица 6. Слипшиеся таблетки. Причины возникновения и способы устранения

Причины	Решение
Низкая эффективность сушки таблеток	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличить скорость вращения барабана • Увеличить температуру входящего воздуха • Снизить расход покрывающего материала • Увеличить количество нагнетаемого воздуха • Увеличить расстояние между форсунками и слоем таблеток • Увеличить разрежение
Переувлажнение таблетки	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличить давление воздуха на атомизацию • Увеличить расстояние от форсунок до слоя таблеток • Снизить расход пленкообразующего материала
Наложение / перекрывание струй пленкообразующей суспензии от разных форсунок	<ul style="list-style-type: none"> • Изменить давление сжатого воздуха на формирование факела • Настроить положение форсунок относительно друг друга и стенок барабана в коатере.
Неподходящая для покрытия форма таблетки	<ul style="list-style-type: none"> • Подобрать более выпуклую форму таблетки • Уменьшить толщину таблетки • Добавить антиадгезионные агенты в составе покрывающей композиции

4. Разрывы оболочки (рисунок 14) образуются при слипании таблеток друг с другом, со стенками барабана и лопастями коатера во время процесса нанесения пленочной оболочки и дальнейшем их разделении. В связи с этим, для данного вида дефектов характерны все причины, описанные в дефекте «слипшиеся таблетки». Также данный вид дефекта может быть худшим вариантом дефекта «выемка», образовавшийся при смывании нанесенной ранее оболочки.

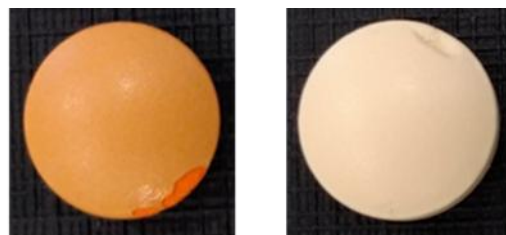


Рисунок 14. Разрыв оболочки

Для устранения разрывов оболочки необходимо устранить слипание таблеток во время процесса.

5. Сколы (рисунок 15) на таблетках, покрытых пленочной оболочкой, могут быть открытыми (рисунок «а») или закрытыми (рисунок «б»).

Открытый скол — это повреждение оболочки, приводящий к изменению физико-химических свойств в процессе хранения лекарственного препарата. Снижается устойчивость к влаге, свету, кислороду из воздуха, что может негативно сказаться на стабильности или целевой доставке действующего вещества.



а. открытый скол; б. Закрытый скол

Рисунок 15. Сколы

Закрытый скол – скол, покрытый пленочной оболочкой, 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.

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 снизит механическую нагрузку. В крайнем случае, может потребоваться оптимизация размера загрузки.

Причины возникновения сколов (откалывания оболочки, эрозии кромок), способы устранения и последствия указаны в таблице 7.

Таблица 7. Сколы на таблетках, покрытых пленочной оболочкой

Причины	Решение
Таблетки-ядра слишком влажные	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличить температуру входящего воздуха • Увеличить объем входящего воздуха • Уменьшить расход пленкообразующего материала
Высокая механическая нагрузка на таблетки-ядра во время загрузки/выгрузки	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение способа загрузки/выгрузки
Высокая механическая нагрузка на таблетки-ядра во время процесса нанесения пленочной оболочки	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимизировать размер загрузки
Высокая скорость вращения барабана	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить скорость вращения барабана • Использовать интервальный режим прогрева таблеток-ядер
Низкая скорость распыления пленкообразующего материала	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличить расход пленкообразующего материала • Уменьшить скорость вращения барабана
Недостаточная прочность покрытия	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличить концентрацию покрывающего материала

6. Нецелая таблетка (рисунок 16), расслоившаяся таблетка (рисунок 17) – нарушение целостности таблеток, 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:



Рисунок 16. Не целая таблетка



Рисунок 17. Расслоение

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

Нецелая таблетка – наихудший случай сколов. Для них характерны все те же самые зависимости, которые выявлены в «Сколах».

7. Потертости или натирыв (Рисунок 18) – образующиеся пятна чёрного цвета на самой выпуклой части таблетки. На таблетках в форме «облонг» или «лодочка» выражаются в виде полос чёрного цвета.

Как правило, натирыв образуются из-за трения таблеток с металлическими частями барабана или лопастями коатера. Возрастает вероятность образования натиривов из-за наличия большого количества диоксида титана в составе плёночной оболочки.

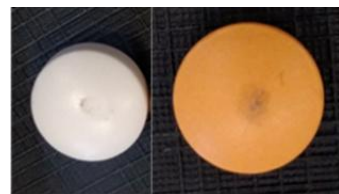


Рисунок 18. Потертость

Помимо эстетического несовершенства, в местах натиривов может истончаться оболочка, что приводит к нарушению стабильности при хранении, нарушению целевой доставки действующих веществ.

Для устранения данного дефекта необходимо: уменьшить скорость вращения барабана, температуру / количество входящего воздуха, давление сжатого воздуха на атомизацию,

расстояние от форсунок до слоя таблеток, концентрацию пленкообразующего материала или увеличить расход пленкообразующего материала.

8. Разноцвет / разнотон (рисунок 19).

При образовании разнотона в рамках одной загрузки необходимо измерить массу таблеток, покрытых пленочной оболочкой, если масса приблизительно одинаковая, то наиболее вероятные причины появления разнотона представлены в таблице 8.



Рисунок 19. Разнотон

Таблица 8. Разнотон на таблетках, покрытых пленочной оболочкой

Причины	Решение
Недостаточное количество оболочки в процентном отношении к ядру	<ul style="list-style-type: none"> Увеличить расход пленкообразующего материала Уменьшить разрежение Увеличить скорость вращения барабана Уменьшить концентрацию пленкообразующего материала Уменьшить количество входящего воздуха
Низкая покрывающая способность оболочки	<ul style="list-style-type: none"> Ввести перезакладку (увеличить количество оболочки) Увеличить количество пигмента в составе оболочки
Перекрывание факелов распыления	<ul style="list-style-type: none"> Настроить форсунки
Большой унос оболочки	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить температуру входящего воздуха Уменьшить давление сжатого воздуха на атомизацию Уменьшить расстояние от форсунок до слоя таблеток

9. Пигментация (разводы / точки) (рисунок 20) – образующиеся цветные пятна, неоднородный цвет на поверхности таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Негативного влияния на качество продукта пигментация не оказывает, является частным случаем разнотона.



Рисунок 20. Пигментация

Таблица 8. Пигментация на таблетках, покрытых пленочной оболочкой

Причины	Решение
Плохое смешивание раствора оболочки перед его нанесением	<ul style="list-style-type: none"> Увеличить продолжительность перемешивания Изменить тип мешалки Изменить емкость для перемешивания Изменить положение мешалки в емкости Изменить диаметр шлангов
Засорение форсунки	<ul style="list-style-type: none"> Постоянно перемешивать пленкообразующий материал
Распыление пены в конце процесса	<ul style="list-style-type: none"> Избегать пенообразование
Перенос активных компонентов из ядра таблетки	<ul style="list-style-type: none"> Использовать подложку для защиты ядра от взаимодействия с оболочкой

10. Царапина (рисунок 21) – механическое 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 быть открытыми и закрытыми. В месте образования царапины толщина оболочки может быть меньше, из-за чего может нарушиться равномерность высвобождения действующих веществ или целевая доставка действующих веществ.

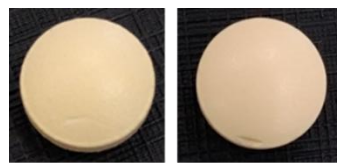


Рисунок 21. Царапина

11. Трещина (рисунок 22) на стадии покрытия оболочкой возникает в начале процесса. Из-за нарушения целостности таблетки-ядра оболочка в месте разрыва может лечь неравномерно, что приведёт к неравномерному или преждевременному высвобождению действующего вещества. Причины возникновения трещин и способы устранения и последствия указаны в таблице 9.



Рисунок 22. Трещина

Таблица 9. Трещины на таблетках, покрытых пленочной оболочкой

Причины	Решение
Рассыхание ядра	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить температуру входящего воздуха Увеличить расход пленкообразующего материала Уменьшить количество входящего воздуха
Разбухание таблетки-ядра вследствие поглощения избытка влаги или неподходящие условия сушки	<ul style="list-style-type: none"> Увеличить температуру входящего воздуха Увеличить расход пленкообразующего материала Увеличить количество входящего воздуха
Низкая прочность оболочки на разрыв	<ul style="list-style-type: none"> Добавить пластификаторы в состав покрытия

Для определения влияния дефектов внешнего вида на растворение проведён сравнительный тест кинетики растворения для таблеток, полученных при разных режимах нанесения оболочки (примеры на рисунках 23–26).

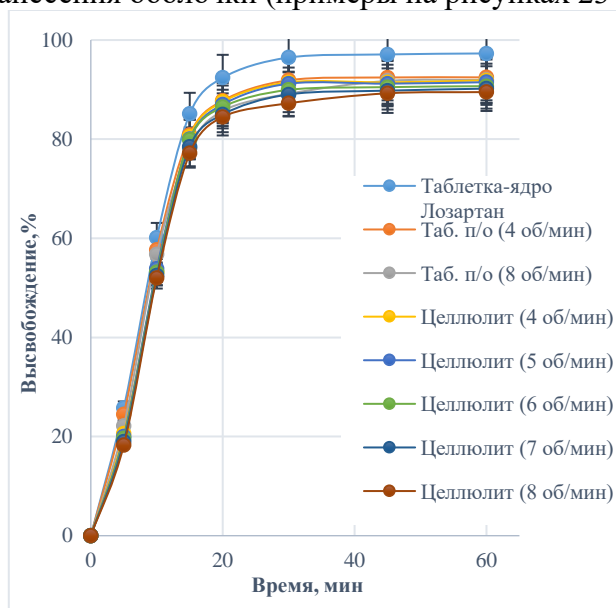


Рисунок 23. Кинетика растворения таблеток Лозартан в зависимости от скорости вращения барабана

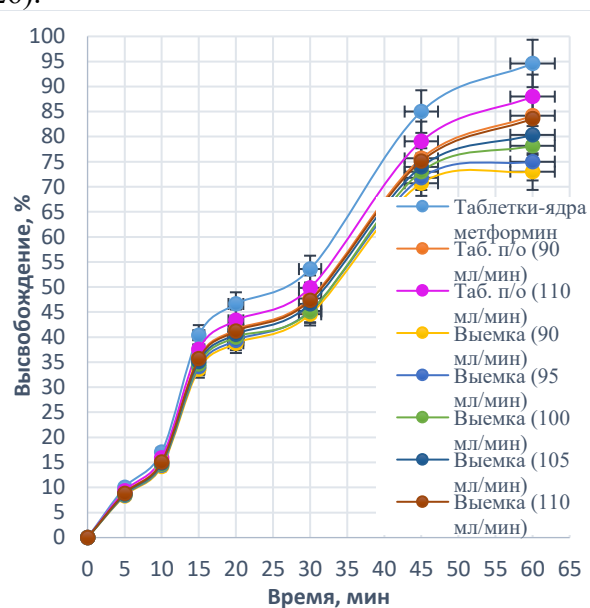


Рисунок 24. Кинетика растворения таблеток Метформин в зависимости от расхода пленкообразующего материала

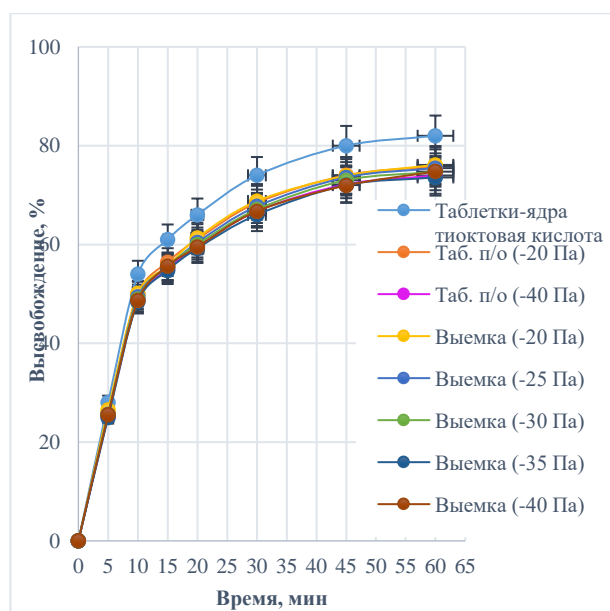


Рисунок 25. Кинетика растворения таблеток Тиоктовая кислота в зависимости от разрежения

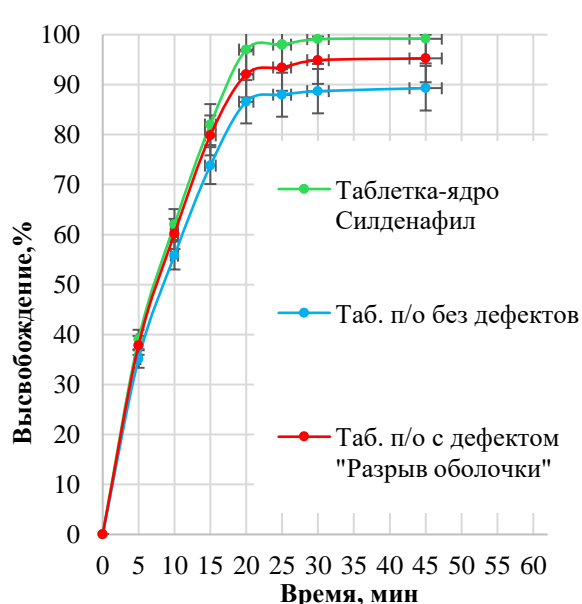


Рисунок 26. Кинетика растворения таблеток Силденафила с разрывом оболочки и без разрыва оболочки

Для подтверждения сопоставимости профилей растворения в каждом испытании рассчитан фактор сходимости $f_2 > 75\%$ (допустимые значения $75 \div 100\%$). Все полученные результаты соответствуют требованию по показателю «Растворение».

Таким образом:

1. Проведена классификация дефектов внешнего вида таблеток, покрытых пленочной оболочкой. На основании проведенного анализа все дефекты внешнего вида можно сгруппировать по наиболее частой корневой причине их возникновения в несколько групп:

- целлюлит, слипшиеся таблетки, разрывы оболочки – переувлажнение поверхности таблетки, разнотон;
- сколы открытые, сколы закрытые, расслоения, разлом, трещина, выемка – хрупкая таблетка;
- пигментация, налип/бородавка.

Стоит отметить, что данные группы дефектов имеют одну причину, но возникают на разных этапах процесса.

2. Изучены причины возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых пленочной оболочкой.

3. Разработаны мероприятия по минимизации возникновения дефектов.

4. Для полного устранения дефектов необходимо комплексно подбирать режимы нанесения пленочной оболочки, изменяя одновременно несколько параметров.

5. Большинство дефектов относятся к эстетическим и не вносят значительный вклад в растворение таблеток, покрытых защитными оболочками. Сравнительный тест кинетики растворения показывает более интенсивное высвобождение активной фармацевтической субстанции из таблетки с дефектами внешнего вида «Открытый скол», «Потертость», «Трещина», «Царапина», «Разрыв оболочки», «Выемка» в начальный момент времени по сравнению с таблетками, покрытыми оболочкой без дефектов, что объясняется нарушением целостности оболочки и диффундированием таблетки-ядра до полного растворения оболочки. Дефекты «Нецелая таблетка», «Слипшиеся таблетки» и «Расслоение» оказывают критическое влияние на массу таблетки, вследствие этого терапевтическое действие недостижимо.

Глава 5. Разработка технологических режимов нанесения пленочной оболочки для устранения дефектов внешнего вида

На практике, в одной серии одновременно могут наблюдаться несколько типов дефектов. Их устранение требует комплексного подхода. Анализируя причины возникновения и мероприятия по устранению дефектов не трудно заметить, что есть дефекты с пересекающимися причинами возникновения, а есть с противоположными. В таком случае рекомендуется применять риск-ориентированный подход к разработке бездефектных технологических режимов нанесения пленочного покрытия (рисунок 27).

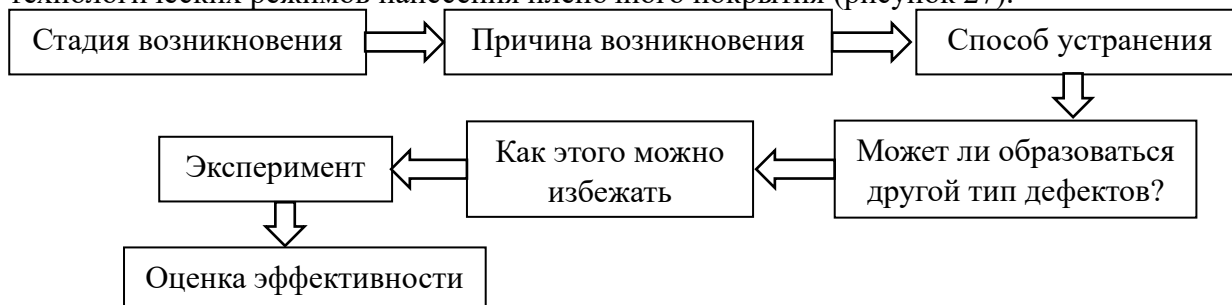


Рисунок 27. Схема риск-ориентированного подхода разработки технологических режимов нанесения пленочного покрытия

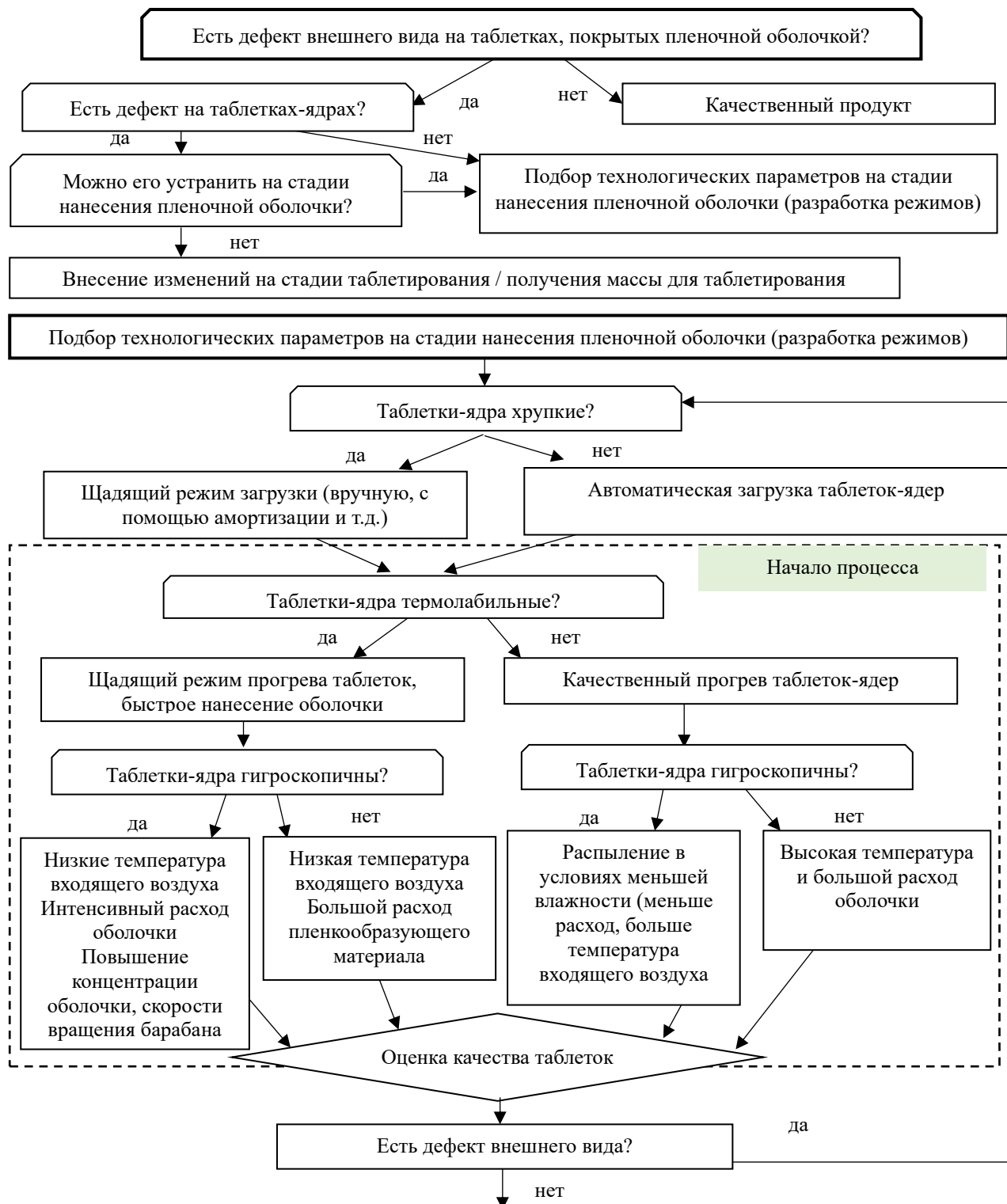
По стадии возникновения дефекты можно классифицировать на три группы:

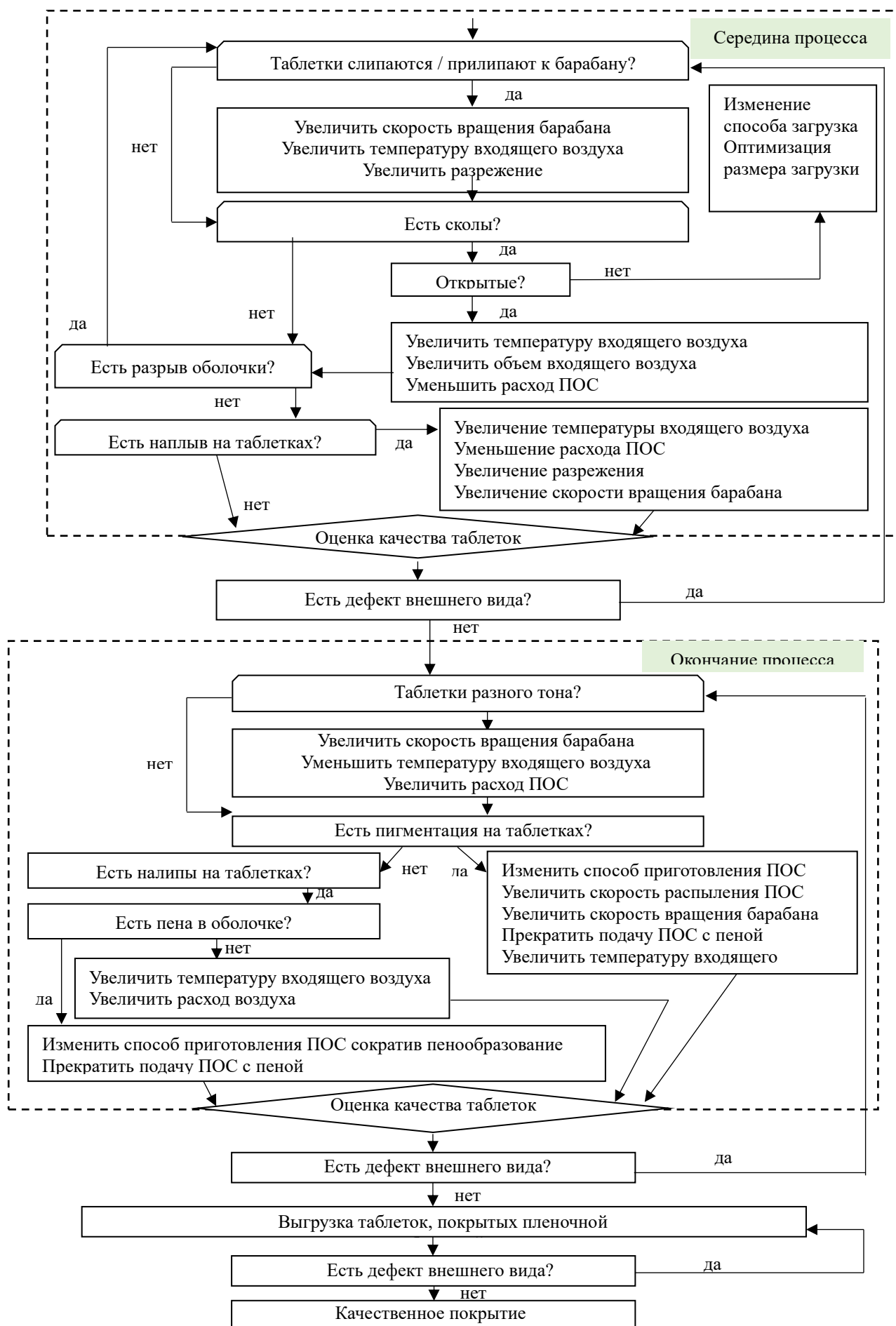
1. В начале процесса (трещины, царапины, закрытые сколы);
2. В середине процесса (слипшиеся таблетки, разрыв оболочки, наплыв)
3. В конце процесса (пигментация, бородавка, разнотон).

Важно понимать, что начало, середина и конец процесса — это промежуток времени, который зависит от размера загрузки, объема покрывающего раствора, расхода покрывающего материала и т. д.

Определив причину возникновения дефекта и возможные причины его устранения, необходимо проанализировать какой дефект может образоваться при новом режиме покрытия. В зависимости от этого необходимо подобрать продолжительность данной стадии и дальнейшие параметры.

Таким образом, разработан полный алгоритм принятия решений при подборе параметров и представлен в дереве принятия решений:





Глава 6. Трансфер технологий на стадии нанесения пленочных покрытий

Трансфер технологии позволяет расширить возможности производства лекарственных препаратов на территории разных стран, производителей, а также масштабировать процесс. Для успешного переноса технологии необходимо наличие сырья, материалов, оборудования, аналитических методик, персонала, документации. Каждая из этих составляющих должна быть оценена в период планирования трансфера технологий.

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, необходимо заранее разработать контрольные точки, методики испытаний, которые гарантируют идентичность качества воспроизведенного лекарственного препарата на новой площадке, зарегистрированному ранее. То есть в результате трансфера технологии, должен воспроизводиться продукт, обладающий терапевтической активностью и стабильностью при хранении.

Подготовка к трансферу технологий играет определяющую роль в успешном завершении переноса технологии. Разработаны основные этапы подготовки к трансферу технологий на стадии нанесения пленочных покрытий, с выделением ключевых моментов, на которые стоит обращать внимание во избежание обнаружения отклонений в ходе трансфера технологий.

Трансфер технологий как процесс, можно разделить на четыре стадии:

1. Подготовительная,
2. Проведение испытаний (отработка процесса),
3. Контроль качества,
4. Заключение (формирование выводов на основании полученных результатов, при необходимости разработка CAPA).

На первой (подготовительной) стадии осуществляют подбор оборудования, теоретическое изучение объектов исследования, составляют документацию, проводят анализы рисков, на основании которых разрабатываются технологические режимы ведения процесса с указанием контрольных точек.

Вторая стадия (испытание) заключается в осуществлении технологического процесса согласно процедуре, разработанной на подготовительной стадии. Отбор проб в соответствии с установленными контрольными точками.

На этапе контроля качества таблетки, покрытые пленочной оболочкой, подвергаются испытаниям согласно требованиям спецификации качества, на основании чего в дальнейшем формируется заключение о результатах испытаний. При удовлетворительном результате трансфер считается завершенным, иначе процесс возвращается на первую стадию (подбор параметров) и алгоритм повторяется.

Заключение по работе:

1. Проведен теоретический анализ существующих подходов к трансферу технологий. Установлено, что в литературных источниках процесс трансфера технологий нанесения покрытий на таблетки практически не изучен. Отсутствует классификация дефектов и исследование факторов влияющих на образование дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых оболочкой, а также рекомендаций по устранению дефектов внешнего вида на таблетках.

2. Разработана диаграмма Исикавы, на основании которой выделены «очевидные» и «неочевидные» факторы, влияющие на получение качественного покрытия на таблетках. Проведен анализ видов и последствий отказов (FMEA), позволивший установить мероприятия по минимизации возникновения риска образования дефектов внешнего вида и по повышению вероятности обнаружения дефекта в ходе внутрипроизводственного контроля.

3. Разработана классификации дефектов внешнего вида таблеток, покрытых пленочной оболочкой по степени влияния, причине возникновения, тяжести последствий на

фармакологическое действие. Выделено 15 видов дефектов внешнего вида, из них 8 видов могут образоваться только на стадии нанесения оболочки.

4. Экспериментальные исследования процесса нанесения оболочки по подбору оптимальных технологических режимов, обеспечивающих качественное покрытие таблеток показали, что для полного устранения дефектов необходимо комплексно подбирать режимы нанесения пленочной оболочки, изменяя одновременно несколько параметров, с учетом физико-химических свойств таблеток-ядер.

5. На основании проведенного исследования все дефекты внешнего вида можно сгруппировать по наиболее частой корневой причине их возникновения в несколько групп:

- целлюлит, слипшиеся таблетки, разрывы оболочки – переувлажнение поверхности таблетки, разнотон;
- сколы открытые, сколы закрытые, расслоения, разлом, трещина, выемка – хрупкая таблетка;
- пигментация, налип/бородавка.

Стоит отметить, что данные группы дефектов имеют одну причину, но возникают на разных этапах процесса.

6. Большинство дефектов относятся к эстетическим и не вносят значительный вклад в таблетки, покрытые защитными оболочками. Сравнительный тест кинетики растворения показывает более интенсивное высвобождение активной фармацевтической субстанции из таблетки с дефектами внешнего вида «Открытый скол», «Потертость», «Трещина», «Царапина», «Разрыв оболочки», «Выемка» в начальный момент времени по сравнению с таблетками, покрытыми оболочкой без дефектов, что объясняется нарушением целостности оболочки и диффундированием таблетки-ядра до полного растворения оболочки. Дефекты «нецелая таблетка», «Слипшиеся таблетки» и «Расслоение» оказывают критическое влияние на массу таблетки, вследствие этого терапевтическое действие недостижимо.

7. Разработано Дерево принятия решений для получения качественного покрытия с учетом причин возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых оболочкой на основании предложенного риск-ориентированного подхода к разработке режимов покрытия таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Риск-ориентированный подход прошел апробацию при подборе технологических режимов для:

- термочувствительных таблеток-ядер, склонных к растрескиванию на начальных этапах процесса.
- таблеток-ядер склонных к образованию натиров.

Разработка технологических режимов в соответствии с предложенным алгоритмом позволила полностью устранить вероятность возникновения дефекта.

8. Разработаны мероприятия необходимые для успешного проведения трансфера технологии на стадии нанесения пленочного покрытия, включающие подготовку к трансферу, проведение испытаний, контроль качества и подведение итогов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Стрелкова, А. В.** Масштабирование процесса нанесения пленочных покрытий на примере витаминно-минеральных комплексов: от идеи до валидации процесса / А. В. Стрелкова, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13. № 3. – С. 85–92.

2. Шигарова Л. В. Актуальные вопросы трансфера технологии лекарственных средств / Л. В. Шигарова, Е. В. Флисюк, **А. В. Стрелкова** // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2023. – № 3 (41). – С. 36-42.

3. **Стрелкова А. В.** Проблемы нанесения пленочных покрытий при трансфере технологий / **А. В. Стрелкова**, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 150-159.

4. **Стрелкова А. В.** Риск-ориентированный подход при разработке режимов нанесения пленочной оболочки / **А. В. Стрелкова** // Сборник материалов XIV Всероссийской научной

конференции с международным участием молодежного научного общества «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 28.03.24 – 02.04.24 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2024. – С.794-797.

5. **Стрелкова А. В.** Трансфер технологий нанесения пленочных покрытий. Быть или не быть / **А. В. Стрелкова** // Сборник материалов XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 01.03.23 – 11.04.23 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2023. – С.1188-1191.

6. **Стрелкова А. В.** Влияние неочевидных факторов на процесс нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра в аппаратах барабанного типа / **А. В. Стрелкова** // Сборник трудов 9-й Международной научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств», посвященной 25-летию создания фармацевтического факультета в Воронежском государственном университете, Воронеж, 28.09.23 – 29.09.23 / под общей редакцией А. С. Беленовой, А. А. Гудковой, Н. А. Дьяковой / Воронежский государственный университет. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2023. – С.127-131.

7. **Стрелкова А. В.** Разработка технологии нанесения защитной оболочки на основе гипромеллозы / **А. В. Стрелкова** // Сборник материалов конференции «Сандеровские чтения», посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, Санкт-Петербург, 27.01.23 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2023. – С.155-157.

8. **Стрелкова А. В.** Масштабирование процесса нанесения пленочной оболочки. Актуальные проблемы и способы решения / **А. В. Стрелкова** // Сборник материалов XIII Всероссийской конференции «Современная фармация: вызовы, ожидания, решения», Пермь, 23.03.23 – 25.03.23 / отв. ред. А.В. Солонина / Пермская государственная фармацевтическая академия. – Пермь: Изд-во ПГФА, 2023. – С.205-208.