



## Тенденции в использовании процессов непрерывного нанесения пленочных покрытий

**В статье рассмотрены тенденции в использовании процессов непрерывного нанесения пленочных покрытий в фармацевтической отрасли.**

**К**азалось бы, процессы непрерывного нанесения пленочных покрытий являются новшеством в фармацевтическом производстве, однако они известны вот уже примерно 30 лет, про-

сто до сих пор находили в ней несколько ограниченное применение. Появлению первых разработок непрерывного нанесения покрытий при выпуске лекарственных форм послужили в основном

процессы, которые предназначались для производства покрытых оболочкой семян сельскохозяйственных культур [1]. Изначально эти процессы были направлены на повышение производительности (до 500 – 2000 кг/ч), и главным образом их взяли на вооружение считанные производители, массово выпускавшие витамины, а также компании в сфере здравоохранения, которые производили лекарственные средства для их последующей реализации другими компаниями под торговыми марками последних.

За последние годы ситуация изменилась, и процессы непрерывного нанесения пленочных покрытий стали более привлекательны-

Когда готовилась эта статья, Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения (ICH) 27 июля 2021 года опубликовал Руководство Q13 по непрерывному производству (Continuous manufacturing of drug substances and drug products Q13), сделав его доступным для общественного обсуждения.



В документе описаны научные и нормативные аспекты разработки, внедрения, эксплуатации и управления жизненным циклом непрерывного производства, а также дается разъяснение концепции непрерывного производства, описываются научные подходы и представлены нормативные аспекты, специфичные для непрерывного производства фармацевтических субстанций и лекарственных продуктов.

ми для производителей генериков, выпускающих такие относительно крупносерийные препараты, как метформин, а также компаний, которые заинтересованы в применении процессов полностью непрерывного производства. Эти изменения послужили толчком к значительному технологическому усовершенствованию оборудования для нанесения пленочных покрытий и разработки их рецептур.

Процессы полностью непрерывного нанесения покрытий, применявшиеся в крупносерийном производстве, сегодня получили развитие в коатерах для полностью непрерывного производства серий меньших размеров, процессах полунепрерывного нанесения покрытий и процессах с быстрым циклом нанесения покрытий (рис. 1). Производительность непрерывного процесса зависит от конструкции оборудования, количества наносимого покрытия (которое обычно определяется размером, формой таблетки и функционалом покрытия), а также характера покрытия и содержания в нем твердых частиц.

#### Коатеры для полностью непрерывного производства

Изначально в основе процессов непрерывного нанесения пленоч-

ных покрытий лежала концепция использования удлиненного барабана для нанесения покрытий с боковой системой вентиляции (рис. 2). Таблетки без покрытия непрерывно загружались во вращающийся барабан на одном его конце, продвигались под линией распылительных форсунок и, полностью покрытые оболочкой, выходили из барабана на другом его конце, обычно находясь в барабане в течение примерно 15 мин.

Преимущества данной концепции:

- более высокая производительность (до 1000 – 2000 кг/ч) в сравнении с таковой коатера для крупносерийного производства продуктов партиями (обычно с выходом по 300 – 500 кг за 2 – 3 ч);
- сокращение объема и длительности выполнения технологических операций (отсутствие необходимости загружать и выгружать партии продукта, уменьшение времени нагрева и охлаждения продукта);
- сокращение длительности нахождения продукта в стрессовых условиях технологического процесса (времени воздействия на продукт тепла, влаги, а также времени, в течение которого он испытывает механиче-

ские воздействия), которое обычно составляет 15 – 20 мин, тогда как при производстве продукта партиями оно увеличивается до 1 – 3 ч;

- улучшение равномерности покрытия (рассмотрено ниже);
- оборудование занимает меньше места на производственном участке;
- сокращение производственных затрат [2].

Однако, чтобы сократить время нахождения продукта в барабане, необходимо усовершенствовать рецептуру покрытия. Если улучшить равномерность покрытия можно и при нанесении покрытий с низким содержанием твердых частиц, то, чтобы добиться нужного прироста массы продукта, который находится в барабане всего примерно 15 мин, при нанесении на него покрытия с традиционным составом (обычно это покрытие на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) с массовым содержанием твердых частиц 12%) часто приходится загружать таблетки в барабан со скоростью, меньшей, чем оптимальная. Эта дилемма была в основном решена благодаря разработке покрытий с высоким массовым содержанием твердых частиц (до 35%). Например, в недавно проведенных испытаниях

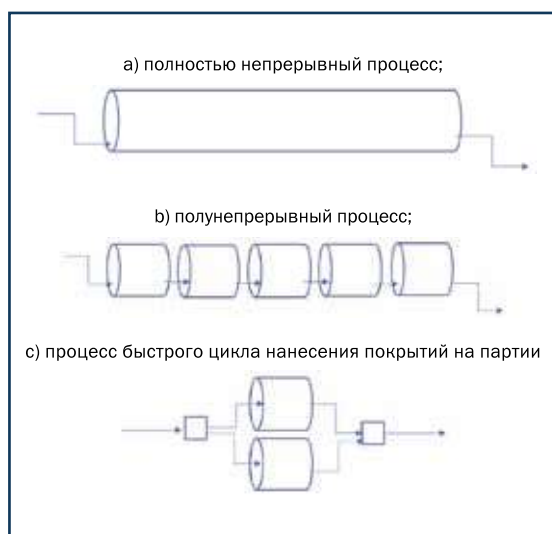


Рис. 1. Современные концепции процессов непрерывного нанесения покрытий

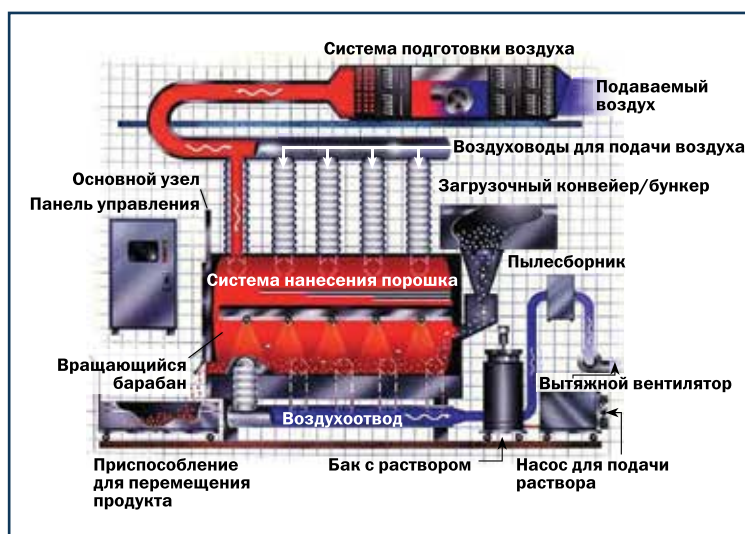


Рис. 2. Схема типичного процесса непрерывного нанесения пленочных покрытий (компания Freund Vector)

на коатере **FCC 500** компании **O'Hara** для непрерывного производства (с номинальной производительностью 500 – 600 кг/ч) при нанесении традиционного покрытия на основе ГПМЦ с массовым содержанием твердых частиц 12% производительность составила всего примерно 250 кг/ч, а при

нанесении нового покрытия с высоким (35%) уровнем содержания твердых частиц (Aquarius Genesis компании Ashland) – уже примерно 700 кг/ч, и это без ущерба для качества таблеток, покрытых оболочкой, или равномерности покрытия. Такой результат позволяет рассчитывать как на увеличение

объемов производства, так и на сокращение производственных затрат.

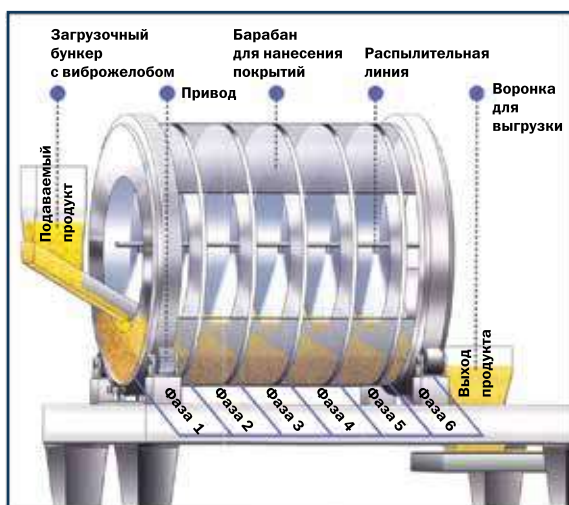
В ответ на растущий интерес к полностью непрерывным производственным процессам (когда на одном конце загружается порошок, а на другом – выходит упакованный готовый продукт) поставщики оборудования для нанесения покрытий недавно предложили коатеры для полностью непрерывного производства, достаточно производительные, чтобы применять их в целях нанесения покрытий на таблетки, полученные в процессе классического скоростного таблетирования производительностью примерно 300 000 – 400 000 таблеток в 1 ч. Примером подобного барабанного коатера может служить коатер **FCC 75** компании **O'Hara**, производительность которого составляет около 50 – 75 кг продукта в 1 ч.

## Коатеры для полунепрерывного производства

Когда в фармацевтической промышленности впервые стали применять оборудование для полностью непрерывного нанесения покрытий, возник интерес к коатерам для полунепрерывного производства. В коатере **Koco** была реализована оригинальная концепция компании **L.B. Bohle**, состоявшая в применении последовательно соединенных в линию несколь-



Фото. Недавно внедренные в производство коатеры малой производительности для полностью непрерывного производства, такие как коатер **FCC 75** компании **O'Hara**, достаточно производительны, чтобы применять их для нанесения покрытий на продукты классического процесса скоростного таблетирования



ких барабанов для нанесения покрытия. Недавно компания предложила систему с одним барабаном аналогичной конструкции, что позволяет сократить время выполнения технологического процесса (рассмотрено ниже).

Основным элементом конструкции коатера **Driacanti-T** для полунепрерывного нанесения покрытий, разработанного компанией **Driam**

Рис. 3. Схема коатера **Driacanti-T** для полунепрерывного производства

(рис. 3), является единая удлиненная технологическая камера, включающая несколько сегментов (обычно семь), оснащенных шлюзами (или заслонками), которые можно запрограммировать таким образом, чтобы продукт продвигался из одного сегмента в следующий через заданные интервалы времени. (Здесь следует обратить внимание на то, что, несмотря на возможность изменения времени нахождения продукта в том или ином сегменте, по очевидным причинам в каждом из них оно должно быть одинаковым.)

В машине Driacanti-T реализованы важные функции, позволяющие менять следующие параметры процесса нанесения покрытия.

- Время нахождения продукта в каждом сегменте можно менять в зависимости от свойств продукта, на который наносится покрытие. Эта функция позволяет оператору задавать более короткое время нахождения продукта в сегменте при нанесении покрытий, выполняющих эстетическую функцию, в результате нанесения которых происходит малый прирост массы продукта, и более длительное время при нанесении покрытий, модифицирующих высвобождение действующего вещества, когда прирост массы должен быть значительней.
- В каждом сегменте могут быть нанесены покрытия с разными составами. Например, Cunningham et al. [3] описали процесс нанесения покрытия, замедляющего высвобождение действующего вещества, которое состоит из двух частей: прозрачной защитной оболочки Opadry производства компании Colorcon (с массовым содержанием твердых частиц 10%) и наносимого после нее покрытия Acryl-Eze компании Colorcon, замедляющего высвобождение действующего вещества (с массовым содержанием твердых частиц 20%). В данном примере

Таблица 1.

Сводные данные об условиях процесса нанесения покрытия Aquarius Preferred HSP (компании Ashland) (с массовым содержанием твердых частиц 20%) с помощью коатера Driacanti-T для полунепрерывного производства (данные компании Ashland)

| Параметр процесса                                 | Сегмент барабана    |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------------------|---------------------|------|------|------|------|------|------|
|                                                   | 1                   | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    |
| Содержание твердых частиц в покрытии, % м/м       | 20,0                |      |      |      |      |      |      |
| Целевой прирост массы продукта, % м/м             | 3,0                 |      |      |      |      |      |      |
| Время нахождения продукта в сегменте, мин         | 9                   |      |      |      |      |      |      |
| Температура на входе, °C                          | 67,0                |      |      |      |      |      |      |
| Температура продукта, °C                          | 51,1                | 52,0 | 53,6 | 54,0 | 54,1 | 54,7 | 55,2 |
| Температура на выходе, °C                         | 53,0 (в сегменте 4) |      |      |      |      |      |      |
| Скорость распыления, г/мин                        | 44,9                | 46,2 | 46,4 | 44,8 | 44,2 | 44,9 | 44,8 |
| Скорость насоса, %                                | 58                  | 50   | 55   | 54   | 59   | 55   | 56   |
| Давление атомизирующего воздуха, бар              | 1,2                 |      |      |      |      |      |      |
| Давление воздуха, формирующего факел распыла, бар | 1,0                 |      |      |      |      |      |      |
| Скорость вращения барабана, об./мин               | 8                   |      |      |      |      |      |      |
| Точка росы технологического воздуха, °C           | 0                   |      |      |      |      |      |      |
| Производительность процесса, кг/ч                 | ~120                |      |      |      |      |      |      |

общая производительность процесса получения покрытых оболочкой таблеток достигла 26 кг/ч. При этом целевой прирост массы продукта после нанесения защитной оболочки составил 2%, а после нанесения покрытия, замедляющего высвобождение действующего вещества, – 10%. Эффективное замедление высвобождения действующего вещества достигалось при нанесении соответствующего покрытия с приростом массы таблетки на 6%.

- При желании в каждом сегменте в пределах, продиктованных соображениями термодинамики, можно менять скорость напыления покрытия. В табл. 1 представлены обобщенные данные о некоторых типовых условиях технологического про-

цесса, успешно применяемых при нанесении системы промежуточного покрытия с содержанием твердых частиц с помощью коатера Driacanti-T.

Несмотря на то что в данной статье рассмотрены в первую очередь процессы непрерывного нанесения покрытий с использованием барабана, также предпринимаются попытки разработать процессы непрерывного нанесения покрытий в псевдооживленном слое. Например, Hampel et al. [4] описали технологию непрерывного нанесения оболочки на pellets с помощью метода Вурстера, что больше похоже на полунепрерывный процесс. Pellets без оболочки загружают в технологическую камеру и наносят на них некоторое количество покрытия, а затем в камеру загружают

новые пеллеты без оболочки, в то время как некоторые пеллеты, покрытые оболочкой (крупные частицы), выгружают через шлюз в разделительную камеру. В разделительной камере в потоке газа определяют размер частиц. Более крупные частицы выпускают из камеры, а более мелкие – возвращают в камеру для нанесения покрытия. Предположительно, на более крупные частицы нанесено нужное количество покрытия, а на более мелкие – нет. Потенциаль-

ный недостаток этой концепции заключается в том, что загружаемые пеллеты без оболочки имеют определенные размеры, находящиеся в некоем диапазоне. Частицы, которые изначально были крупнее других, могут на выходе иметь покрытие, количество которого будет меньше целевого, тогда как частицы, которые изначально были мельче других, могут быть возвращены в процесс, несмотря на нанесение на них целевого количества покрытия.

#### Коатеры с быстрым циклом нанесения покрытий на партии

В связи с растущим интересом к полностью непрерывным процессам производства возник важный вопрос: как соединить с этой концепцией процесс нанесения пленочных покрытий? Как было отмечено выше, в некоторых случаях решением данного вопроса является уменьшение объемов производства при непрерывном процессе или использование процессов полунепрерывного нанесения покрытий. Однако еще раньше была рассмотрена возможность применения единой концепции производства продуктов партиями с быстрым выходом продукта.

Компания L.B. Böhle представила один из способов модифицировать процесс нанесения покрытий на коатере Косо (который, как описано выше, ранее включал несколько последовательно соединенных в линию коатеров для нанесения покрытий на партии), используя единственный барабан для нанесения покрытий, в котором покрытия могли быть нанесены быстро, что позволяло машине одна за другой быстро выдавать много подпартий продукта. Типичная конструкция коатера Косо компании L.B. Böhle, работающего в режиме с быстрым циклом, представлена на рис. 4. В этом примере время производства одной подпартии составляло 40 мин, а общая производительность процесса превышала 50 кг/ч. Интересно, что относительное стандартное отклонение (RSD) равномерности распределения массы нанесенного покрытия составляло 7%, что было намного лучше, нежели при использовании которого производили продукт партиями. В этом примере покрытие имело стандартный состав: ГПМЦ/полиэтиленгликоль (ПЭГ). При применении покрытия с высоким содержанием твердых частиц время нанесения покрытия могло уменьшиться наполо-

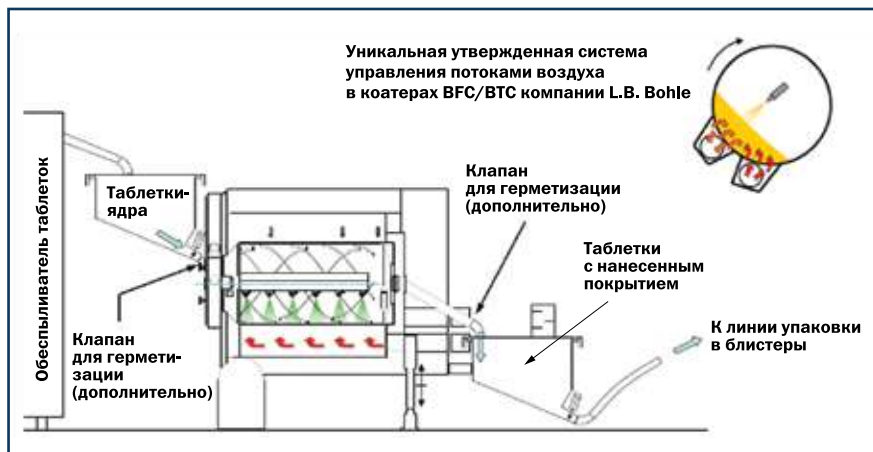


Рис. 4. Схема коатера Косо компании L.B. Böhle



# Решения для производства ТЛФ от признанного лидера рынка

GEA оказывает инжиниринговые услуги, поставляет автономное оборудование и полностью интегрированные технологические линии для производства твердых лекарственных форм как для серийного производства, так и для непрерывного процесса, изоляторных технологий и/или прямого прессования:

- АФИ (активные фармацевтические ингредиенты)
- порошки для ингаляций
- таблетки MUPS
- шипучие порошки
- многослойные гранулы и таблетки
- гормоны.

От предпроектных изысканий, разработки и монтажа линии и до аттестации (SAT) и валидации – эксперты GEA работают в тесном партнерстве с заказчиком, обеспечивая высокую надежность и эффективность оборудования, а также гарантируя полное соответствие систем и процессов строгим требованиям отрасли.



## Производство наборов реагентов для диагностики *in vitro*

**ZELLWAG**  
PHARMTECH



Специально для поддержки исследований в сфере диагностики *in vitro* и производственной деятельности, компания Zellwag Pharmtech AG далее развила свое портфолио оборудования для масштабируемости производства пробирок для взятия образцов (назальных, горловых, слюнных, фекальных), а также реагентов для ИФА и ПЦР тестов от лабораторных до промышленных масштабов. Краткие сроки поставки обеспечивают быстрый ввод в эксплуатацию и эффективное производство ручных, полуавтоматических и полностью автоматизированных установок. Модульная машина Z-110 является основным типом линии средней производительности для наполнения и укупорки реагентов ДНК/РНК в микропробирки и множества наборов реагентов для молекулярной диагностики, напр. для секвенирования ДНК и наборов для секвенирования нового поколения. Машина Z-110 рассчитана, прежде всего, на бутылочки больших объемов и контейнеров для реагентов для тестов ИФА и производства других наборов иммунотестов, как косвенной иммунофлуоресценции или бутылочек для буферных жидкостей с капельными дозаторами для иммунологических анализов на тест-полосках.

[www.zellwag.com](http://www.zellwag.com)

Наше представительство для стран СНГ и Прибалтики:

PEC Project Engineering + Consulting AG

Dorfstrasse 26B

9413 Oberegg

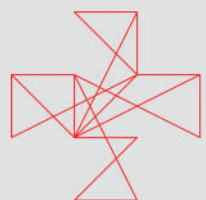
Switzerland

+41 71 898 82 10

[info@pec-switzerland.com](mailto:info@pec-switzerland.com)

[www.pec-switzerland.com](http://www.pec-switzerland.com)

П Е К  
Р Е С



вину, вследствие чего производительность могла увеличиться вдвое.

Другим интересным способом полунепрерывного нанесения на партии таблеток покрытий с быстрым циклом является коатер **Omega** компании **GEA**, служащий в качестве основного элемента установки **ConsiGma** для непрерывного производственного процесса.



Коатер Omega в некотором роде уникален:

- размер партии обычно составляет всего 3 – 4 кг;
- партия продукта производится примерно за 6 – 8 мин;
- две машины работают параллельно друг с другом – пока в одной наносится покрытие, другая заполняется продуктом, чтобы начать следующий цикл нанесения покрытия;
- скорость вращения барабана, интенсивность технологических потоков воздуха и температуры на входе, как правило, выше, нежели при осуществлении обычного процесса нанесения водных покрытий;
- высокая скорость вращения барабана и отрицательное давление внутри коатера позволяют прижимать таблетки, не давая им двигаться, к стенке барабана до тех пор, пока они не начинают сбиваться с помощью воздушного ножа в позиции примерно на 11 ч и падать каскадом, по существу находясь в состоянии свободного падения, проходя через зону распыления, которую создает направленная вверх распылительная форсунка.

На рис. 5 показан пример конструкции коатера компании GEA, которая, в зависимости от состава покрытия, позволяет добиться производительности в пределах от 10 до 100 кг/ч. В табл. 2 приведены данные, которые отображают влияние твердых частиц, входящих в состав

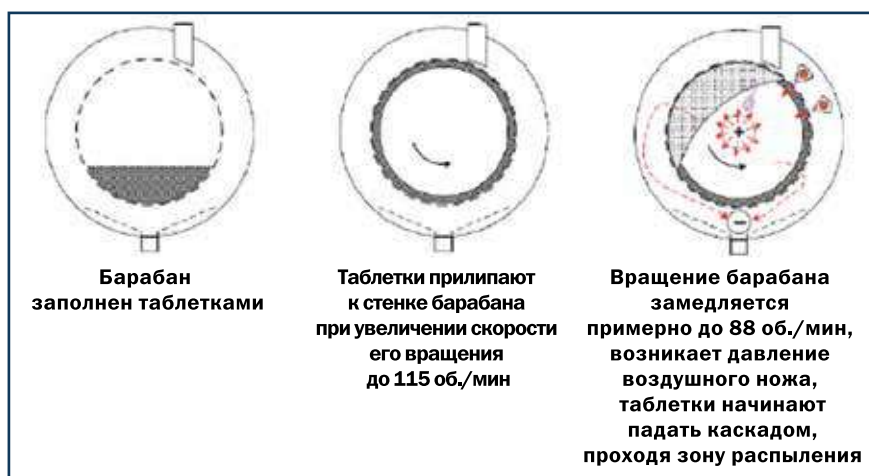


Рис. 5. Типичная конструкция коатера Omega компании GEA

покрытия, на достигаемые показатели производительности этого процесса.

#### Улучшение равномерности покрытия: миф или реальность?

Равномерность распределения покрытия, наносимого на субстрат (таблетки, капсулы или мультипартикулярные системы), является одним из важных показателей качества. При нанесении на таблетки покрытий, выполняющих сугубо эстетическую функцию: если в конце процесса все таблетки для глаза имеют одинаковый цвет (в случае нанесения

на продукт цветного покрытия), то равномерности покрытия не уделяется значительное внимание. При нанесении же покрытий, модифицирующих высвобождение действующего вещества (барьерных покрытий, покрытий, маскирующих вкус, покрытий с отложенным высвобождением действующего вещества, и покрытий, контролирующих высвобождение), а также в ситуациях, когда послойность лекарственной формы является неотъемлемой частью процесса, достижению хорошей равномерности покрытия уделяется больше внимания.

Таблица 2.

Влияние процентного содержания твердых частиц в покрытии на выход таблеток при нанесении покрытия Aquarius Genesis (компании Ashland) с помощью коатера Omega компании GEA (данные компании Ashland)

| Содержание твердых частиц в суспензии покрытия, % м/м | Целевой прирост массы продукта, % | Скорость распыления, г/мин | Кол-во нанесенной суспензии покрытия, г | Время нанесения покрытия за один цикл, мин | Время выполнения вспомогательных операций*, мин | Производительность коатера двухбарабанной конфигурации, кг/ч |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 25                                                    | 3                                 | 60                         | 360                                     | 6,0                                        | 2                                               | 60                                                           |
| 25                                                    | 3                                 | 80                         | 360                                     | 4,50                                       | 2                                               | 80                                                           |
| 30                                                    | 3                                 | 60                         | 300                                     | 5,0                                        | 2                                               | 72                                                           |
| 30                                                    | 3                                 | 80                         | 300                                     | 3,75                                       | 2                                               | 96                                                           |
| 32,5                                                  | 3                                 | 60                         | 277                                     | 4,62                                       | 2                                               | 78                                                           |
| 32,5                                                  | 3                                 | 80                         | 277                                     | 3,46                                       | 2                                               | 104                                                          |
| 35                                                    | 3                                 | 60                         | 257                                     | 4,28                                       | 2                                               | 84                                                           |
| 35                                                    | 3                                 | 80                         | 257                                     | 3,21                                       | 2                                               | 112                                                          |
| 35                                                    | 3                                 | 80                         | 257                                     | 3,21                                       | 2                                               | 112                                                          |

\* Время, затрачиваемое на загрузку, предварительный нагрев, сушку и выгрузку продукта

Таблица 3.

Равномерность покрытия таблеток с покрытием, нанесенным в коатере FC 350 компании O'Hara для серийного производства, при загрузке 300 кг таблеток и с применением покрытия с высоким содержанием твердых частиц (данные компании Ashland)

| Содержание твердых частиц в покрытии, % м/м | Равномерность цвета, $\Delta E^*$ | Равномерность распределения массы, % RSD |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| 20                                          | 0,3                               | 17,1                                     |
| 35                                          | 0,3                               | 20,5                                     |

\* $\Delta E$  – это цветовое различие, вычисляемое из результатов измерения цветовых характеристик отдельных таблеток. Значение  $\Delta E$ , меньшее 2,0, соответствует цветовому различию, неразличимому человеческим глазом

Однако в чем же состоит хорошая равномерность покрытия? При осуществлении процессов послойного нанесения покрытий на лекарственные вещества цели достижения равномерности покрытия диктуются необходимостью соблюдения требований регуляторных органов, предъявляемых к содержанию лекарственного вещества. При производстве препаратов с модифицированным высвобождением, когда эти цели могут быть менее строго определены, задачей является достиже-

ние стабильной и воспроизводимой функциональности.

Однако сначала нужно дать определение равномерности покрытия. Для этого следует принять во внимание два аспекта:

- сравнение равномерности покрытия между таблетками, определяемая тем, насколько равномерно покрытие нанесено на разные таблетки;
- равномерность покрытия одной и той же таблетки, определяемая тем, насколько равномерно покрытие распределяет-

ся по поверхности каждой отдельной таблетки.

Обе характеристики могут зависеть от формы и размера таблеток, которые в наибольшей степени влияют на равномерность покрытия каждой отдельной таблетки, как это описывают Wilson и Crossman [5].

Cunningham et al. [6], изучая процессы непрерывного нанесения пленочных покрытий, представили примеры, показывающие, как такие процессы могут улучшить равномерность покрытия. В одном примере рассматривалась равномерность цвета таблеток, на которые было нанесено водорастворимое покрытие для таблеток с массовым содержанием твердых частиц 20%, а во втором – улучшение стабильности характеристик (с точки зрения функциональности готового продукта) нутрицевтического кишечнорастворимого покрытия с массовым содержанием твердых частиц 10%, нанесенного на мягкие гелевые капсулы. В первом примере использовали коатер компании O'Hara для непрерыв-

ного производства. Целевой прирост массы продукта составил 3% м/м, производительность находилась в пределах от 1100 до 1300 кг/ч. Во втором примере применяли коатер компании **Thomas Engineering** для непрерывного производства, целевой прирост массы продукта составил 3 – 4% м/м, производительность находилась в пределах от 130 до 200 кг/ч. Важнейшим аспектом равномерности покрытия является равномерность не цвета, а распределения массы покрытия (то есть количество или толщина слоя нанесенного покрытия). Часто можно достичь хорошей равномерности цвета (без видимых различий в цвете между таблетками), не достигнув хорошей равномерности распределения массы покрытия. Пример этого расхождения показан в табл. 3. Как свидетельствуют приведенные в ней данные, при исключительной равномерности цвета равномерность распределения массы покрытия далеко не идеальна.

Достижение исключительной равномерности покрытия всегда, каким бы ни был его тип, является критическим условием обеспечения качества продукта (даже при нанесении пленочных покрытий, выполняющих эстетическую функцию), поскольку этот показатель:

- в конечном счете влияет на качество (в самом широком смысле) лекарственного средства, отпускаемого потребителю;
- определяет затраты на продукт и затраты, связанные с осуществлением процесса: чем хуже равномерность покрытия, возможно, тем больше его необходимо будет нанести (что повлечет за собой увеличение затрат на материал) и тем дольше будет продолжаться процесс нанесения покрытия (что будет влиять на затраты, связанные с осуществлением процесса).

Одни конструкции оборудования позволяют достичь лучшей равномерности распределения покрытия, чем другие, однако во многих применяемых сегодня коатерах для нанесения покрытий на партии таблеток пытаются реализовать решения, чтобы хотя бы приблизиться к хорошей равномерности покрытия, и не редкость, особенно при увеличении размера серии, когда значения RSD составляют 15 – 20% или больше.

Из множества факторов, влияющих на равномерность покрытия, мало внимания уделяется перемешиванию или перемещению таблеток в барабане. Перемещение таблеток в барабане для нанесения покрытий происходит как аксиально (в направлении спереди-назад), так и радиально (слой таблеток переворачивается при вращении барабана). Обоим этим видам перемещения способствуют перего-

родки, которыми снабжена стенка барабана. Существует одна проблема – в обоих случаях перемещение затрудняется по мере увеличения размера партии, что в наибольшей степени сказывается на радиальном движении, поскольку в середине слоя таблеток часто возникает «мертвая зона». Это обусловлено значительным увеличением толщины слоя таблеток по мере увеличения размера серии, что влияет на частоту попадания таблеток в зону распыления.

Некоторые конструкции оборудования, например, решение, реализованное в коатере компании L.B. Bohle, позволяют минимизировать эту проблему посредством применения удлиненных барабанов для нанесения покрытий, благодаря чему эффективно уменьшается толщина слоя таблеток, использованию большего количества распылительных форсунок, чтобы увели-

Таблица 4.

Сравнение равномерности распределения массы покрытия, нанесенного в коатерах для серийного и непрерывного производства (данные компании Ashland)

| Параметр                                                               | Коатер FC 350 компании O'Hara для производства партиями |       | Коатер FC C 500 компании O'Hara для непрерывного производства |                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Диаметр барабана, дюймов                                               | 60                                                      |       | 19                                                            |                                                  |
| Содержание твердых частиц, %                                           | 20                                                      | 35    | 20                                                            | 35                                               |
| Загрузка барабана, кг                                                  | 300                                                     |       | 45 (в среднем в любой момент времени)                         |                                                  |
| Время нанесения покрытия, мин                                          | 95                                                      | 50    | 7 (среднее время нахождения продукта в барабане)              | 4 (среднее время нахождения продукта в барабане) |
| Производительность, кг/ч                                               | 106*                                                    | 144*  | 420                                                           | 700                                              |
| Вариабельность прироста массы таблеток после нанесения покрытия, % RSD | 17,09                                                   | 20,53 | 16,66                                                         | 15,96                                            |

\* С учетом времени, затрачиваемого на загрузку (15 мин), предварительный нагрев продукта (15 мин), времени самого распыления, времени, затрачиваемого на охлаждение (15 мин) и выгрузку продукта (30 мин)

Таблица 5.

Данные, позволяющие сравнить равномерность покрытия отдельных таблеток с покрытием, нанесенным в коатере ConsiGma, с аналогичной характеристикой таблеток с покрытием, нанесенным в традиционном коатере для серийного производства (данные компании Colorcon)

| Часть поверхности таблетки | Толщина покрытия, мкм |                                                           |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|
|                            | Коатер ConsiGma       | Традиционный барабанный коатер для серийного производства |
| Торцевая поверхность       | 104,0                 | 88,1                                                      |
| Плоский участок            | 117,0                 | 122,0                                                     |
| Ребро                      | 94,7                  | 61,1                                                      |
| Боковая поверхность        | 101,0                 | 62,9                                                      |
| Среднее значение           | 104,2                 | 83,5                                                      |
| Стандартное отклонение     | 9,4                   | 28,5                                                      |
| % RSD                      | 9,0                   | 34,1                                                      |

чить площадь распыления в его зоне, и установлению уникальных систем перегородок, помогающих перемешивать слой таблеток.

Считается, что преимуществом коатеров для непрерывного производства может быть достижение более частой и стабильной обработки таблеток спреем и вследствие этого – лучшей равномерности покрытия за счет уменьшения толщины слоя таблеток и контроля за его аксиальным перемещением (либо по возможности его устранения) с использованием в первую очередь радиального перемещения. До некоторой степени, возможно, это и так, однако не без оговорок. Если говорить о процессе полностью непрерывного нанесения покрытий, то Marjeram [2] предложил следующие способы улучшения его равномерности:

- увеличение скорости загрузки таблеток, поскольку это будет препятствовать аксиальному перемешиванию;
  - уменьшение толщины слоя таблеток, что увеличит площадь напыления на него покрытия.
- Возможность достижения лучшей равномерности покрытия

при осуществлении полностью непрерывных процессов подкрепляется данными, приведенными в табл. 4, которые указывают на то, что непрерывный процесс позволяет добиться лучшего результата, который еще больше улучшается при увеличении скорости загрузки продукта.

Cunningham et al. [7] представили данные, согласно которым при применении коатера Driacanti-T и нового пленочного покрытия с высоким содержанием твердых частиц достигалась лучшая равномерность распределения массы покрытия, нежели при использовании традиционного коатера для серийного производства. В коатере Driacanti-T использовали покрытие с массовым содержанием твердых частиц 25%, целевой прирост массы продукта составил 3%. Значение RSD было 15,2%, тогда как при применении 48-дюймового коатера для серийного производства – 23,9%.

Опубликовано мало данных о равномерности покрытия, достигаемой при применении коатеров Косо компании L.B. Bohle для производства продукции партиями с быстрым циклом, зато в избытке информации о

коатере BFC компании L.B. Bohle (на базе которого создан коатер Косо), согласно которой этот коатер позволяет достичь значительного улучшения равномерности покрытия. Так, Just et al. [8] провели испытания по оптимизации процесса нанесения покрытий с применением пилотного коатера **BFC 50** компании L.B. Bohle, достигнув значений RSD, не превышавших 2,7%. Лишь в четырех из 19 испытаний, проведенных в рамках экспериментов по статистическому анализу, для однородности содержания лекарственного вещества не было достигнуто значение, которое в соответствии с фармакопейными требованиями должно быть не больше 6,25%. Вполне можно ожидать, что и в случае применения коатера Косо производства компании L.B. Bohle могут быть достигнуты подобные результаты.

Как упоминалось выше, равномерность покрытия отдельной таблетки часто так же важна, как и между таблетками, или даже более важна, нежели последняя, как это происходит, например, при нанесении покрытий, модифицирующих высвобождение действующего вещества. Cunningham et al. [9] провели исследование с применением установки ConsiGma для нанесения покрытий, в котором обнаружили значительное улучшение равномерности покрытия каждой отдельной таблетки по сравнению с результатом, достигаемым при применении традиционного коатера для серийного производства (рис. 6). Используемое покрытие, разработанное на основе покрытия Acryl-Eze (компании Colorcon), замедляло высвобождение действующего вещества, при нанесении которого улучшенная равномерность покрытия каждой



отдельной таблетки представляется бесспорно выгодной. Некоторые из полученных ими данных в обобщенном виде представлены в табл. 5.

Возможно, эти результаты не вызывают удивления, ведь перемещение таблеток в коатере ConsiGma в корне отличается от их перемещения в традиционном коатере для серийного производства. В коатере ConsiGma покрытие, вероятно, распыляется одинаково на все поверхности таблеток, тогда как в коатере для серийного производства, в котором таблетки скользят вниз по поверхности их слоя, верхняя и нижняя торцевые поверхности таблеток получают больше покрытия, нежели их ребра и боковые поверхности.

Несмотря на рост в последние годы интереса к определению равномерности покрытия, традиционные методы оценки часто состоят в извлечении и взвешивании меченых таблеток в конце процесса нанесения покрытия. Такие методы утомительны и не способны дать результат немедленно в процессе нанесения покрытия, что послужило причиной интереса к применению различных методов аналитики технологического процесса (PAT) на производственных линиях, включая спектроскопию в ближней инфракрасной области (БИК-спектроскопию), рамановскую спектроскопию, терагерцовый анализ и оптическую когерентную томографию.

Кнор и Kleinebudde [10] представили интересный обзор применения многих из этих методов в связи с осуществлением процесса нанесения пленочных покрытий. Möltgen et al. [11] отметили, что метод БИК-спектроскопии можно использовать в качестве очень чувствительного инструмента для мониторинга процесса нанесения покрытий в барабане в режиме реального

времени, уделив особое внимание определению равномерности покрытия. Haaser et al. [12] оценили методы терагерцовой визуализации для мониторинга вариабельности покрытия как между таблетками, так и на поверхности каждой таблетки, а также структуры покрытия. Одно из ограничений связано с низкой точностью при малых приростах массы таблетки, поэтому этот метод больше подходит для мониторинга процессов нанесения покрытий, модифицирующих высвобождение действующего вещества, когда прирост массы продукта, как правило, увеличивается. Markl et al. [13] пришли к выводу, что метод оптической когерентной томографии можно использовать для мониторинга процессов нанесения пленочных покрытий с оценкой тех же параметров, которые позволяет оценивать терагерцовый анализ, но без ограничения, связанного с неточностью при малом приросте массы продукта. Однако для применения этого метода необходимо, чтобы покрытие было немного прозрачным, поэтому он не подходит для мониторинга процессов нанесения непрозрачных, цветных пленочных покрытий.

Применение таких методов PAT на производственных линиях при осуществлении процессов нанесения покрытий на партии может быть трудной задачей (хотя многие из подобных трудностей могут быть преодолены), зато их использование для процессов непрерывного нанесения покрытий может оказаться более легким. Методы PAT, позволяющие мониторить процессы нанесения покрытий на производственных линиях, весьма ценны для ученых-фармацевтов и инженеров-технологов. Однако также могут быть ценными и методы, позволяющие изучать переменные, характерные для процесса нанесения покрытий, и прогнозировать условия осуществления процесса, которые могут минимизировать вариабельность покрытия. Пример одного такого метода, который подходит для применения в процессах как серийного, так и непрерывного нанесения покрытий, недавно привели Choi et al. [14], которые уделили особое внимание разработкам новых методов контроля равномерности покрытия для барабанных коатеров для нанесения покрытий на таблетки. Доступность подоб-

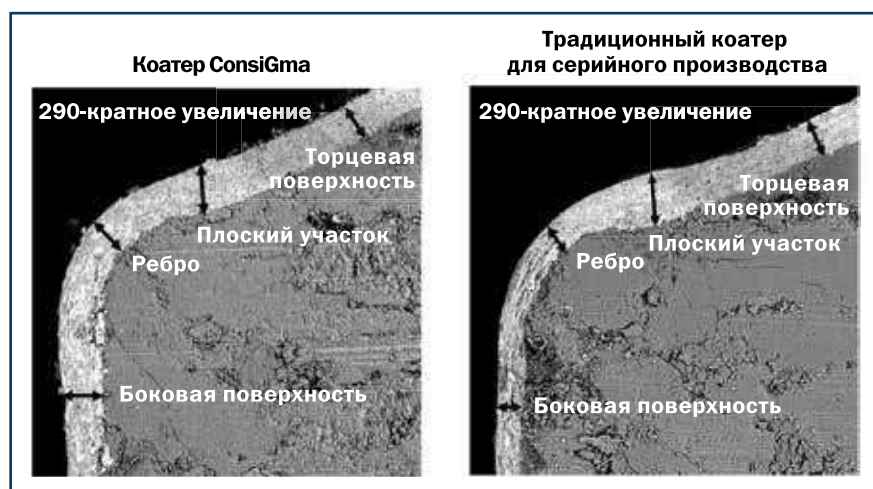


Рис. 6. Микрофотографии для сравнения равномерности покрытия на таблетках, нанесенного в коатере ConsiGma, и на таблетках с покрытием, нанесенным в традиционном коатере для серийного производства (фото компании Colorcon)

ных методов упрощает разработку процессов нанесения покрытий, позволяющих добиться соответствия важным показателям качества на ранних этапах разработки продукта и, в конечном счете, упростить процесс масштабирования.

Разработки процессов непрерывного нанесения пленочных покрытий со времени ограниченного, осторожного применения этих процессов, когда они только зарождались более трех десятилетий тому назад, продвинулись далеко вперед, и теперь играют ключевую роль в современном фармацевтическом производстве. Можно с почти абсолютной определенностью утверждать, что эти технологии будут развиваться по мере дальнейшего роста потребностей мировой фармацевтической отрасли.

В течение последнего десятилетия FDA поощряло непрерывное производство как способ улучшить качество продукции, минимизировать ее дефекты и сократить дефицит лекарств, продвигая его как более эффективный процесс, по сравнению с устаревшим процессом производства партий. В США одобрено **10 заявок** на непрерывное производство, включая оригинальные заявки и дополнения.

Первое разрешение на непрерывное производство в США было получено для препарата компании Vertex от муковисцидоза **Orkambi** (lumacaftor/ivacaftor) в 2015 году, а вот препарат от ВИЧ **Prezista** (darunavir) компании Janssen стал первым лекарственным средством, которое FDA разрешило перевести с серийного на непрерывное производство. ■

По материалам статьи  
Stuart C. Porter,  
«Trends in continuous  
film-coating processes»,  
<https://tabletsandcapsules.com>

## Литература

1. Porter S. C. Continuous film coating processes: A review, *Tablets & Capsules*, April 2007.
2. Marjeram J. Advantages of continuous pharmaceutical tablet coating, *Tablets & Capsules*, April 2011.
3. Cunningham C., Crönlein J., Nohynek O., Rajabi-Siahboomi A. Simultaneous application of a two-part delayed release coating in a single pass continuous coating process, Poster #44, CRS Annual Meeting & Exposition, New York, July 2018.
4. Hampel N., Bück A., Peglow M., Tsotsas E. Continuous pellet coating in a Wurster fluidized bed process, *Chemical Engineering Science*, February 2013, Vol. 86, p. 87 – 98.
5. Wilson K. E., Crossman E. The influence of tablet shape and pan speed on intra-tablet film coating uniformity, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1997, Vol. 23, No. 12, p. 1,239 – 1,243.
6. Cunningham C., Hansell J., Nuneviller F. III, Rajabi-Siahboomi A. R. Evaluation of recent advances in continuous film coating processes, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, February 2010, Vol. 36, No. 2, p. 227 – 233.
7. Cunningham C., Crönlein J., Nohynek O. Evaluation of a continuous-cycled film coater in applying a high-solids coating formulation, *Tablets & Capsules*, October 2015.
8. Just S., Toschkoff G., Funke A., Djuric D., Scharrer G., Khinast J., Knop K., Kleinebudde P. Optimization of inter-tablet coating uniformity for an active coating process at lab and pilot scale, *International Journal of Pharmaceutics*, November 2013, Vol. 457, No. 1, p. 1 – 8.
9. Cunningham C., Neely C., Birkmire A., Anderson E., Rajabi-Siahboomi A. Enhanced intra-tablet coating uniformity in the ConsiGma coating process, Poster T1330-11-083, AAPS PharmSci 360, Washington DC, November 2018.
10. Klop K., Kleinebudde P. PAT-tools for process control in pharmaceutical film-coating applications, *International Journal of Pharmaceutics*, December 2013, Vol. 457, No. 2, p. 527 – 536.
11. Möltgen C. V., Puchert T., Menezes J. C., Lochmann D., Reich G. A novel in-line, NIR spectroscopy application for the monitoring of tablet film coating in an industrial scale process, *Talanta*, April 2012, Vol. 92, p. 26 – 37.
12. Haaser M., Gordon K.C., Strachan C. J. Rades T. Terahertz pulsed imaging as an advanced characterization for film coatings – A review. *International Journal of Pharmaceutics*, December 2013, Vol. 457, No. 2, p. 510 – 520.
13. Markl D., Hanneschläger G., Sacher S., Leitner M., Khinast J. G. Optical coherence tomography as a novel tool for in-line monitoring of a pharmaceutical film-coating process, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, May 2014, Vol. 55, p. 58 – 67.
14. Choi M., Porter S. C., Macht B., Meisen A. Novel coating uniformity models for tablet pan coaters, AAPS PharmSciTech, November 2020, Vol. 22, No. 7, p. 1 – 17.
15. Stuart C. Porter, PhD, is president of PPT Pharma Technologies (215 853 4137, [sporterpt@aol.com](mailto:sporterpt@aol.com)). He is also a member of Tablets & Capsules' technical advisory board.