







Д.В. Матянкин¹ ✉ 
А.И. Матянкина^{1,2} 
Д.С. Славков¹ 
З.С. Шпрах³ 

Разработка и оптимизация технологий производства твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением: обзор литературы

¹ Общество с ограниченной ответственностью «МАКИЗ-ФАРМА»,
Автомобильный пр-д, д. 6, стр. 5, Москва, 109029, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «АМЕДАРТ»,
Волгоградский пр-т, д. 42, к. 24, Москва, 109316, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Каширское шоссе, д. 23, Москва, 115522, Российская Федерация

✉ Матянкин Даниил Владимирович; daniil.matyankin@hetero.com,
veterveter1900@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на широкое применение твердых лекарственных форм (ТЛФ) с модифицированным высвобождением (МВ), обобщающих работ, охватывающих полный цикл их разработки – от выбора технологической платформы до применения цифровых инструментов оптимизации, – в литературе выявлено немного. Имеющиеся публикации, как правило, рассматривают отдельные технологические платформы, не затрагивая вопросы цифровой оптимизации.

ЦЕЛЬ. Систематизация и критическая оценка современных подходов к оптимизации технологии получения твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением и определение роли цифровых инструментов в повышении эффективности фармацевтической разработки.

ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ научных публикаций показал, что гидрофильные матрицы на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) остаются ведущей платформой для разработки пролонгированных форм. Однако контроль высвобождения высокорастворимых субстанций требует комбинирования гидрофильных и гидрофобных полимеров. Осмотические системы обеспечивают рН-независимый профиль высвобождения, но их применение сопряжено с риском раздражения желудочно-кишечного тракта. Мультипартикулярные формы снижают вероятность непреднамеренного высвобождения всей дозы; при этом качество полимерного пленочного покрытия определяет воспроизводимость кинетики высвобождения. Экструзия горячего расплава в сочетании с 3D-печатью методом послойного наплавления (Fused Deposition Modeling, FDM) позволяет формировать заданный профиль высвобождения путем варьирования геометрии лекарственной формы. Установлено, что концепция встроенного качества (Quality by Design) и методы машинного обучения существенно сокращают объем экспериментальных работ, хотя проблемы интерпретируемости глубоких нейронных сетей и дефицит внешней валидации интеллектуальных моделей остаются нерешенными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Матричные системы на основе ГПМЦ занимают лидирующее положение среди технологий пролонгированного высвобождения благодаря масштабируемости и предсказуемой кинетике, однако оптимальный выбор технологии получения твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением определяется физико-химическими свойствами субстанции и фармакокинетическим профилем. Применение методов планирования эксперимента при разработке ТЛФ с МВ и машинного обучения позволяет сократить






число экспериментальных работ. Перспективное направление дальнейших исследований связано с разработкой интерпретируемых прогнозных моделей и адаптацией нормативной базы к лекарственным формам, получаемым аддитивными методами (трехмерной печатью).

Ключевые слова: твердая лекарственная форма; модифицированное высвобождение; матричная таблетка; мультипартикулярные системы; осмотическая система доставки; концепция встроенного качества; корреляция *in vitro*–*in vivo*

Для цитирования: Матянкин Д.В., Матянкина А.И., Славков Д.С., Шпрах З.С. Разработка и оптимизация технологий производства твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением: обзор литературы. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(3):280–292. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-280-292>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Daniil V. Matyankin¹  
Anna I. Matyankina^{1,2} 
Dmitry S. Slavkov¹ 
Zoya S. Shprakh³ 

Development and Optimization of Manufacturing Technologies for Modified-Release Solid Dosage Forms: A Literature Review

¹ MAKIZ-PHARMA LLC,
6/5 Avtomobilny Lane, Moscow 109029, Russian Federation

² AMEDART LLC,
42/24 Volgogradsky Ave, Moscow 109316, Russian Federation

³ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
23 Kashirskoe Hwy, Moscow 115522, Russian Federation

✉ Daniil V. Matyankin; daniil.matyankin@hetero.com,
veterveter1900@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Despite the widespread use of solid dosage forms (SDFs) with modified release (MR), there is a paucity in the literature of comprehensive reviews covering the full development cycle – from selection of a technological platform to the application of digital optimization tools. Existing publications typically focus on individual technological platforms without addressing digital optimization.

AIM. To systematically review and critically evaluate modern approaches to optimizing the manufacturing technology for obtaining of modified-release solid dosage forms, and to determine the role of digital tools in enhancing the efficiency of pharmaceutical development.

DISCUSSION. The analysis of scientific publications showed that hydrophilic matrices based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) remain the leading platform for the development of prolonged-release formulations. However, controlling the release of highly soluble drugs requires combining hydrophilic and hydrophobic polymers. Osmotic systems provide a pH-independent release profile, but their use is associated with the risk of gastrointestinal irritation. Multiparticulate forms reduce the likelihood of unintentional release of dose dumping; in such systems, the quality of the polymer film coating governs the reproducibility of release kinetics. Hot-melt extrusion combined with 3D printing using fused deposition modeling (FDM) enables the creation of a desired release profile by varying the geometry of the dosage form. It has been established that the Quality by Design concept and machine learning methods substantially reduce the experimental workload, although challenges related to the interpretability of deep neural networks and the lack of external validation of predictive models remain unresolved.

CONCLUSIONS. Matrix systems based on HPMC hold a leading position among prolonged-release technologies owing to their scalability and predictable kinetics; however, the optimal choice of technology for solid dosage forms with modified

release is determined by the physicochemical properties of the substance and the pharmacokinetic profile. The application of design of experiments methods and machine learning in the development of MR SDFs can substantially reduce the number of laboratory experiments. A promising direction for future research lies in the development of interpretable predictive models and the adaptation of the regulatory framework to dosage forms produced by additive manufacturing (three-dimensional printing).

Keywords: solid dosage forms; modified release; matrix tablets; multiparticulate systems; osmotic delivery systems; Quality by Design; *in vitro*–*in vivo* correlation

For citation: Matyankin D.V., Matyankina A.I., Slavkov D.S., Shprakh Z.S. Development and optimization of manufacturing technologies for modified-release solid dosage forms: A literature review. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(3):280–292. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-3-280-292>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пероральный путь введения лекарственных препаратов, согласно академическим работам, остается наиболее востребованным в клинической практике [1, 2]; по данным отраслевого аналитического обзора рынка пероральных лекарственных форм¹, твердые лекарственные формы (ТЛФ) занимают свыше 60% общего объема рынка готовых дозированных форм. Однако обычные таблетки и капсулы обладают ограничением: быстрое нарастание концентрации действующего вещества (ДВ) в плазме крови неизбежно сопровождается его пиковыми колебаниями, вслед за которыми содержание лекарственного препарата стремительно падает ниже терапевтического диапазона. Это требует многократного приема лекарственного препарата в течение суток, что затрудняет соблюдение пациентом режима лечения [3, 4]. Ответом на эти ограничения стало развитие ТЛФ с модифицированным высвобождением (МВ). В отличие от стандартных форм, они позволяют пролонгировать терапевтическую активность препарата, снизить его токсическое действие за счет сглаживания пиков концентрации, защитить ДВ от деградации в кислой среде желудка и обеспечить его направленное высвобождение в заданном сегменте желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в совокупности это предопределило широкое развитие данного класса лекарственных форм². За последние десять-пятнадцать лет

количество технологических подходов к созданию таких лекарственных форм заметно увеличилось: от классических матричных таблеток и резервуаров доставки ДВ до таблеток с осмотически контролируемым высвобождением, мультипартикулярных систем и форм, получаемых методом экструзии горячего расплава (hot-melt extrusion, HME) и 3D-печати [5, 6]. Несмотря на большое число работ, охватывающих полный цикл разработки ТЛФ с МВ – от выбора технологической платформы до внедрения методов оптимизации на основе принципов «концепция встроенного качества» (Quality by Design, QbD) и прогнозных алгоритмов машинного обучения, – публикаций по данной теме по-прежнему недостаточно.

Наблюдается разнородность регуляторных требований к подтверждению профиля высвобождения ДВ в зависимости от страны регистрации и типа лекарственной формы: в рамках ЕАЭС они регламентированы правилами проведения исследований биоэквивалентности³, тогда как в США и ЕС – руководствами Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) соответственно⁴.

Цель работы – систематизация и критическая оценка современных подходов к оптимизации

¹ Reanin Research. Oral solid dosage pharmaceutical formulations market size & share analysis – Growth trends and forecast (2025–2032). 2025. <https://www.reanin.com/reports/global-oral-solid-dosage-pharmaceutical-formulation-market>

² Рекомендация Коллегии ЕЭК от 16.01.2018 № 2 «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь».

³ Решение Совета ЕЭК от 3.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁴ Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. EMA; 2014. EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1. SUPAC-MR: Modified release solid oral dosage forms. Scale-up and postapproval changes. Guidance for industry. FDA; 1997. <https://www.fda.gov/media/70956/download>

технологии получения твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением и определение роли цифровых инструментов в повышении эффективности фармацевтической разработки.

Поиск литературы проводили в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, а также в поисковой системе Google Scholar и на платформе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU. Период поиска охватил публикации 2000–2025 гг. Использовали ключевые слова: «modified release solid dosage forms», «sustained release matrix tablets», «controlled release optimization», «Quality by Design oral drug delivery», «hot-melt extrusion modified release», «3D printing tablets», «osmotic drug delivery system», «multiparticulate systems», «IVIVC extended release», а также их русскоязычные эквиваленты. Критерии включения: рецензируемые оригинальные и обзорные статьи на английском и русском языках, посвященные технологии разработки, оптимизации состава или процесса производства ТЛФ с МВ. Критерии исключения: тезисы конференций без полного текста, патентные описания без экспериментальных данных, статьи, посвященные лекарственным формам с другими путями введения (парентеральным, трансдермальным, ингаляционным и др.). Всего отобрано и проанализировано 44 источника.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Классификация твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением

Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ XV изд.)⁵ и терминологии ЕМА⁶, модифицированное высвобождение — это любое отклонение кинетики высвобождения ДВ от стандартного (немедленного) профиля для данного пути введения. Различают следующие виды модифицированного высвобождения: пролонгированное (замедленное непрерывное), отсроченное (delayed-release), пульсирующее (прерывистое) и ускоренное высвобождение [7]. Пролонгированные формы применяют при хронических заболеваниях, когда требуется длительное поддержание стабильной концентрации ДВ (сердечно-сосудистые, антидиабетические средства); отсроченные — для защиты ДВ от желудочного сока или адресной доставки в разные отделы ЖКТ (месалазин при воспалительных

заболеваниях кишечника); пульсирующие — для реализации хронотерапевтических подходов, учитывающих циркадные ритмы организма [8]. В обзорной статье Б.Б. Сысуева с соавт. [9] предложили классификацию, охватывающую понятие контролируемого высвобождения с кинетикой нулевого порядка и системы типа GITS (Gastrointestinal Therapeutic System — гастроинтестинальная терапевтическая система) / ZOK (Zero-Order Kinetics — кинетика нулевого порядка). Предложенная систематика не утратила актуальности; сопоставимая классификация с учетом современных технологий приведена в обзоре М. Chountoulesі с соавт. [10]. Классификация ТЛФ с МВ по механизму контроля высвобождения приведена в *таблице 1*.

Технологические возможности и ограничения каждой из перечисленных систем рассмотрены ниже.

Матричные системы: состав, механизм высвобождения, оптимизация

Матричные таблетки остаются наиболее распространенной формой МВ в промышленном масштабе — в силу относительной простоты производства и гибкости подбора состава [11]. Ключевой элемент матрицы — полимер, в котором распределено ДВ. В зависимости от природы полимера различают гидрофильные, гидрофобные и инертные матрицы. Гидрофильные системы на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ, Methocel™) наиболее подробно охарактеризованы в литературе и широко применяются в фармацевтическом производстве [12, 13]. При контакте с желудочным соком ГПМЦ образует гелевый слой, препятствующий быстрой диффузии ДВ. Одновременно происходит эрозия внешних слоев матрицы, и профиль высвобождения определяется балансом этих двух процессов [14]. Как подчеркивает С.В. Трофимов [15], зависимость между молекулярной массой (вязкостью) эфира целлюлозы и кинетикой высвобождения ДВ носит нелинейный характер, что требует тщательного подбора марки полимера на этапе скрининга.

Группа ученых Z. Khizer с соавт. [16] подтвердили эту закономерность на примере глипизида: при переходе от марки ГПМЦ Methocel™ K4M к K15M и K100M скорость высвобождения снижалась, эрозия матрицы уменьшалась, а время

⁵ ОФС.1.4.1.0015 Таблетки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁶ ЕМА/CHMP/QWP/428693/2013. Guideline on quality of oral modified release products. EMA; 2014.

Таблица 1. Основные типы твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением**Table 1.** Main types of solid dosage forms with modified release

Тип системы <i>System type</i>	Принцип действия <i>Mechanism of action</i>	Примеры промышленных реализаций <i>Examples of commercial products</i>
Матричные системы (гидрофильные, гидрофобные, инертные) <i>Matrix systems (hydrophilic, hydrophobic, inert)</i>	АФС диспергирована в полимерной матрице; высвобождение за счет диффузии и/или эрозии <i>API dispersed in a polymer matrix; release via diffusion and/or erosion</i>	Таблетки на основе ГПМЦ <i>HPMC-based matrix tablets (Glucophage XR®, Toprol-XL®)</i>
Резервуарные (мембранные) системы <i>Reservoir (membrane) systems</i>	Ядро с ДВ окружено полимерной мембраной, контролирующей скорость диффузии <i>Drug-containing core surrounded by a rate-controlling polymer membrane</i>	Капсулы с покрытыми пеллетами <i>Capsules containing coated pellets (Effexor XR®)</i>
Осмотические системы <i>Osmotic systems</i>	Высвобождение за счет осмотического давления через калиброванное отверстие в полупроницаемой мембране <i>Drug release driven by osmotic pressure through a laser-drilled orifice in a semipermeable membrane</i>	OROS®-таблетки <i>OROS®-tablets (Procardia XL®, Concerta®)</i>
Мультипартикулярные системы <i>Multiparticulate systems</i>	Доза распределена между множеством мелких единиц (пеллеты, гранулы, мини-таблетки) с индивидуальным полимерным покрытием; высвобождение контролируется диффузией через полимерную пленку каждой единицы <i>Dose distributed among multiple discrete units (pellets, granules, mini-tablets), each with an individual polymeric coating; release controlled by diffusion through the intact polymeric film of each unit</i>	Капсулы, MUPS-таблетки, SODAS® (Ritalin LA®) <i>Capsules, MUPS-tablets, SODAS® (Ritalin LA®)</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. АФС – активная фармацевтическая субстанция; ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза; ДВ – действующее вещество; OROS – пероральные терапевтические осмотические системы; MUPS – мультипартикулярные лекарственные формы; SODAS – пероральная система абсорбции лекарственного средства на основе сфероидальных гранул.

Note. API, active pharmaceutical ingredient; HPMC, hydroxypropyl methylcellulose; OROS, osmotic-controlled release oral delivery system; MUPS, multiple-unit pellet system; SODAS, spheroidal oral drug absorption system.

достижения максимальной концентрации (T_{max}) в условиях *in vivo* увеличивалось с 6 до 8 и 10 ч соответственно. Аналогичные результаты были получены для метформина гидрохлорида, где ГПМЦ K200M в концентрации 26% обеспечивала 12-часовое пролонгированное высвобождение; кинетику этого процесса описывала модель Хигучи с квазификковским диффузионным механизмом [17].

Одного гидрофильного полимера недостаточно для контроля высвобождения высокорастворимых субстанций. Установлено, что комбинация этилцеллюлозы с ГПМЦ в соотношении 25:75 существенно замедляет высвобождение высокорастворимой субстанции по сравнению с монополимерными матрицами; при увеличении молекулярной массы ГПМЦ от 500 до 1150 кДа и повышении усилия прессования T_{80} достигало почти 8 ч [18]. В работе W. Nadinugroho с соавт. [19] предложен иной подход – негативное формирование «в матрице» на основе эфира лимонной кислоты и камеди рожкового дерева (Citric Acid-Locust Bean Gum, CA-LBG), которая ускоряет дезинтеграцию таблетки до гранул, после чего каждая гранула с ГПМЦ набухает самостоятельно,

устраняя так называемое «формирование остаточного полимерного каркаса, лишённого действующего вещества» (по англ. “ghost matrix”). Следует заметить, что CA-LBG не является фармакопейным сырьем, а сам подход верифицирован авторами рассматриваемой работы лишь на одной модельной субстанции – кетопрофене.

В.Б. Климашевич с соавт. [20] при разработке воспроизведенного лекарственного средства на основе ранолазина показали, что применение комбинированной матричной системы, состоящей из pH-зависимого метакрилового полимера (Eudragit® L100-55) и ГПМЦ, позволяет воспроизвести профиль растворения оригинального препарата в средах с pH 1,2; 4,5; 6,8. При этом авторы идентифицировали тип и марку полимера, усилие прессования и геометрические характеристики таблетки как ключевые риски для качества [20].

К факторам, определяющим профиль высвобождения из матричных систем, относятся следующие:

1) тип и молекулярная масса (вязкость) матричного полимера, непосредственно влияющие на толщину и проницаемость гелевого слоя [13, 15, 16];

- 2) соотношение гидрофильных и гидрофобных компонентов, обуславливающее баланс диффузионного и эрозионного механизмов [18];
- 3) размер частиц и растворимость ДВ – высоко-растворимые субстанции склонны к начальному выбросу (burst effect), который минимизируют подбором типа и концентрации матричного полимера [14];
- 4) метод получения таблетки (прямое прессование, влажное или сухое гранулирование), формирующий различную микроструктуру матрицы и, как следствие, различную пористость [20];
- 5) усилие прессования, влияющее на пористость и механическую прочность.

Осмотические системы доставки

Технология пероральных терапевтических осмотических систем (Osmotic-controlled Release Oral Delivery System, OROS), разработанная корпорацией ALZA, использует осмотическое давление как движущую силу для выталкивания раствора ДВ через калиброванное лазерное отверстие в полупроницаемой мембране таблетки, отделяющей ее ядро от внешней среды ЖКТ [21]. Преимущество осмотических таблеток – независимость скорости высвобождения от pH среды, моторики ЖКТ и присутствия пищи, что обеспечивает предсказуемый фармакокинетический профиль [22, 23].

В ходе развития осмотических технологий сформировалось несколько поколений систем. Элементарный осмотический насос (Elementary osmotic pump, EOP) пригоден для хорошо растворимых ДВ. «Двухслойная «push-pull» таблетка (Push-Pull Osmotic Pump, PPOP) дополнена выталкивающим (push) слоем из набухающего полимера, что позволяет доставлять плохо растворимые субстанции. В этой системе ДВ суспендировано в вязком полимере лекарственного слоя, а набухающий push-слой выталкивает суспензию через калиброванное отверстие [21]. Дальнейшие модификации осмотических систем привели к появлению системы контролируемой пористости (Controlled Porosity Osmotic Pump, CPOP), в которой множественные микропоры в мембране образуются при контакте с водой благодаря вымыванию порообразователя (сорбитол, маннитол) [23].

Препарат Concerta® (метилфенидат) для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) спроектирован с нарастающим профилем высвобождения после того, как применение классической кинетики нулевого порядка не обеспечило устойчивого терапевтического эффекта из-за развития быстрого

привыкания организма [22, 23]. Procardia XL® (нифедипин) обеспечивает однократный прием вместо трехкратного при стенокардии, а Invega® (палиперидон) – стабильное поддержание терапевтической концентрации при лечении шизофрении [22]. S. Faroqi с соавт. [24] показали, что оптимизация состава ядра метоклопрамидовых осмотических таблеток методом центрального композиционного плана (Central Composite Design, CCD) позволяет достичь кинетики нулевого порядка в пределах 12 ч при снижении разброса результатов.

Применение осмотических систем сопряжено с ограничениями как производственного, так и клинического характера. Лазерное сверление требует точного контроля диаметра отверстия, а нерастворимая оболочка таблетки (каркас) способна раздражать слизистую ЖКТ. Показательным примером является препарат Osmosin (индометацин), отозванный с рынка из-за риска перфорации кишечника, вызванного локальной гиперконцентрацией активного вещества [25].

Мультипартикулярные лекарственные формы и технология пленочного покрытия

Альтернативу монолитным (матричным) системам доставки лекарственных средств представляют мультипартикулярные лекарственные формы (МПЛФ, англ. Multiple Unit Pellet Systems, MUPS), в которых ДВ распределено между мелкими пеллетами, микрогранулами или мини-таблетками [26, 27]. Эти формы, как правило, покрыты функциональной полимерной оболочкой и затем помещены в капсулу либо спрессованы в распадающуюся таблетку.

После высвобождения из капсулы (либо таблетки) отдельные частицы ДВ равномерно распределяются по слизистой ЖКТ, снижая локальное раздражение и уменьшая зависимость всасывания от моторики [3, 26]. Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров оказывается меньше, чем у монолитных (матричных) систем, поскольку случайное повреждение отдельной единицы МПЛФ не приводит к непреднамеренному быстрому высвобождению ДВ из лекарственной формы, предназначенной для контролируемого или пролонгированного высвобождения (dose-dumping) [27]. При сравнении четырех типов мультипартикулярных систем F. Priesе с соавт. [28] установили, что покрытые пеллеты обеспечивают наиболее воспроизводимый процесс высвобождения с лаг-фазой и кинетикой первого

порядка, тогда как покрытые мини-таблетки – более длительную биodeградацию, пригодную для 24-часовых систем.

Предпочтение мини-таблеток перед пеллетами обусловлено несколькими практическими соображениями [26, 28, 29]:

- 1) лучшая механическая прочность и меньшая вариабельность между партиями за счет контролируемых геометрических характеристик;
- 2) более экономичное нанесение покрытия благодаря стабильной удельной площади поверхности и ее однородности;
- 3) применение в педиатрии, поскольку мини-таблетки проще дозировать и они совместимы с ородисперсными матрицами.

Ключевым этапом производства МПЛФ служит нанесение полимерного покрытия, которое в значительной мере определяет профиль высвобождения. В промышленных условиях для этого используют либо аппарат Вурстера – пеллеты подхватываются восходящим воздушным потоком и многократно проходят через зону распыления полимерной дисперсии, либо перфорированные барабанные установки, в которых субстанции перекачиваются в горизонтально вращающемся барабане под распылением полимерного раствора; сушка осуществляется подачей воздуха через отверстия в корпусе. Данная конфигурация применяется для таблеток: отсутствие восходящего воздушного потока, характерного для аппарата Вурстера, снижает риск механического повреждения субстанций при нанесении покрытия. Для пеллет диаметром 0,1–2 мм чаще выбирают именно Вурстер-технологии: циклическое прохождение пеллет через зону распыления полимерной дисперсии позволяет наращивать пленку послойно с хорошей равномерностью [30].

P. Gorria и J. Revel [31] обращают внимание на то, что воспроизводимость кинетики высвобождения из резервуарных и мультипартикулярных систем зависит не от природы полимера, а от однородности пленки по толщине, распределения по поверхности ядра пеллеты и прочности сцепки с ядром. Среди полимеров, прочно вошедших в практику нанесения покрытий: этилцеллюлозные дисперсии (Surelease, Aquacoat), метакрилатные сополимеры Eudragit® (NE 30D, RL, RS – для пролонгирования; L, S – для кишечнорастворимых оболочек), поливиниловый спирт. Параметры толщины и состава пленки всегда связаны с растворимостью ДВ: если субстанция растворяется легко, барьерный слой покрытия приходится делать толще или комбинировать

нерастворимый полимер с порообразователем – это необходимые условия для контролируемого высвобождения [28, 30].

Прессование покрытых пеллет в таблетку является важной операцией: избыточное сдавливание разрушает полимерную пленку и ведет к утрате модифицированных свойств. Для решения проблемы используют амортизирующие (cushioning) вспомогательные вещества и оптимизацию режима прессования [3].

Экструзия горячего расплава и 3D-печать

Начиная с 2000-х годов в области ТЛФ с МВ применяют технологии экструзии горячего расплава (ЭГР) (Hot melt extrusion, HME) и аддитивного производства (трехмерной печати). ЭГР – это непрерывный процесс, не требующий применения органических растворителей, при котором смесь ДВ, полимера и пластификатора (триэтилцитрат, полиэтиленгликоль, триацетин) пропускается через шнековый экструдер при заданной температуре; на выходе формируется гомогенный экструдат, который затем может быть нарезан, сферонизирован или использован в качестве филамента (расходного материала) для 3D-печати [32]. Двухшнековый экструдер (Twin-Screw Extruder, TSE) позволяет гибко настраивать конфигурацию шнеков, совмещая в одном аппарате смешение, гранулирование и даже сушку, а подключение датчиков, использующих излучение в ближней инфракрасной области спектра (БИК-датчики), обеспечивает мониторинг однородности смеси в режиме реального времени [32].

Модифицированное высвобождение в ЭГР-экструдатах обеспечивается природой полимерного носителя, а не самим процессом экструзии. Применительно к пролонгированию высвобождения ДВ наиболее изучены нерастворимые полиметакрилаты Eudragit® RL и RS. Y. Mansuroglu и J. Dressman [33] показали, что профиль высвобождения флурбипрофена из ЭГР-экструдатов определяется двумя главными переменными – типом полимера и степенью измельчения экструдата: для Eudragit® RL доля высвобожденного за 12 ч ДВ варьировалась от 6% (экструдат в форме нитей диаметром 2 мм, т.е. при минимальном измельчении) до 84% (тонкоизмельченный порошок с размером частиц менее 125 мкм) – закономерность, обусловленная увеличением удельной поверхности контакта с растворяющей средой по мере уменьшения размера частиц, – тогда как Eudragit® RS обеспечивал значительно более медленное высвобождение при тех же условиях.

ЭГР в сочетании с 3D-печатью методом послойного наплавления (Fused Deposition Modeling, FDM) позволяет создавать персонализированные лекарственные формы, в которых профиль высвобождения задается геометрией объекта. Z. Zhang с соавт. [34] разработали многофункциональную модель «ядро–оболочка» с использованием двухшнекового экструдера и FDM-принтера: оболочка из Eudragit® RS PO обеспечивала пролонгированный характер выхода ацетаминофена в ЖКТ, а внутрь оболочки могли быть загружены жидкие, полутвердые или твердые агрегатные состояния ДВ. В 2024 году P. Zhang с соавт. [35] создали таблетки кофеина с тремя различными профилями высвобождения (отсроченным, бимодальным и хронотерапевтическим) путем варьирования геометрии печатного объекта на двухсупловом FDM-принтере.

С использованием 3D-печати создана первая зарегистрированная FDA таблетка «Spritam®» (леветирацетам), изготовленная аддитивным методом (технология ZipDose) [6]. FDM рассматривают как перспективную платформу для форм с модифицированным высвобождением. С использованием FDM можно изготавливать формы со сложными внутренними геометрическими характеристиками: полые каналы, решетчатые и спиральные структуры, от конфигурации которых напрямую зависит скорость растворения [36].

Технологии ЭГР и FDM различаются по принципам формообразования. Однако есть несколько общих черт, принципиальных с точки зрения производства ТЛФ с МВ:

- 1) ЭГР легко встраивать в непрерывную производственную цепочку, и допускается подключение средств процессной аналитической технологии (process analysis technology, PAT), что обеспечивает возможность потокового контроля качества ТЛФ с МВ [32];
- 2) использование ЭГР и FDM исключает применение органических растворителей, что устраняет проблему их остаточного содержания и снижает экологическую нагрузку на производство ТЛФ с МВ [34];
- 3) дозу и профиль высвобождения ДВ можно менять, варьируя геометрию печатного объекта, без какого-либо вмешательства в рецептуру ТЛФ с МВ [34, 35];

4) разработчики 3D-печати создали предпосылки для децентрализованного изготовления персонализированных лекарственных форм непосредственно в аптеке при медицинском учреждении согласно концепции производства на месте оказания медицинской помощи (англ. «point-of-care manufacturing») [36].

Переход 3D-печати на промышленный уровень пока не осуществлен: вопросы производительности, воспроизводимости межсерийных параметров и валидации в рамках действующих нормативных документов остаются открытыми.

QbD-подход и цифровые инструменты в разработке модифицированных лекарственных форм

Ранее разработку лекарственных средств вели в рамках подхода Quality by Testing (QbT), при котором качество подтверждалось путем контроля конечного продукта. С принятием рекомендаций ICH Q8-Q11⁷ фармацевтическую отрасль стали переводить на концепцию Quality by Design (QbD), при которой качество закладывается в продукт еще на этапе проектирования процесса. QbD предполагает определение целевого профиля качества продукта (Quality Target Product Profile, QTPP), идентификацию критических параметров качества (Critical Quality Attributes, CQA), оценку рисков и выстраивание пространства технологических параметров (design space): диапазона значений состава лекарственной формы и параметров производственного процесса, при которых характеристики продукта гарантированно отвечают установленным требованиям к качеству [37, 38].

Для ТЛФ с МВ применение подхода QbD продиктовано зависимостью между внешними факторами и кинетикой высвобождения ДВ. A.S. Sousa с соавт. [39] в обзоре, посвященном QbD в разработке пероральных форм с пролонгированным высвобождением, показали, что наиболее часто используемыми инструментами служат полный и дробный факторный план (полный и дробный факторный эксперимент), метод поверхности отклика (Response Surface Methodology, RSM), реализуемый, в частности, через CCD или план Бокса-Бенкена (Box-Behnken Design, BBD).

⁷ ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. Step 4. ICH; 2009.
ICH Q9 (R1) Quality risk management. Step 4. ICH; 2023.
ICH Q10 Pharmaceutical quality system. Step 4. ICH; 2008.
ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (Chemical entities and biotechnological/biological entities). Step 4. ICH; 2012.

Сравнительная характеристика основных инструментов планирования экспериментов (Design of Experiments, DoE), применяемых при разработке ТЛФ с МВ, приведена в таблице 2.

Новый виток развития концепции QbD связан с интеграцией методов машинного обучения (Machine Learning, ML). Искусственные нейронные сети способны прогнозировать профиль растворения таблеток кветиапина фумарата с МВ, причем точность прогноза в исследовании оказалась выше по сравнению с классической полиномиальной регрессией [40]. Нейросетевая модель, примененная в работе P.K. Singh с соавт. [41], показала наилучшее совпадение с экспериментальными данными среди всех исследованных методов предиктивного моделирования, что позволяет существенно сократить объем лабораторных экспериментов при разработке таблеток с МВ. В обзоре V. Muñiz Castro с соавт. [42] авторы отмечают, что ML-модели уже применяются для прогноза стабильности твердых дисперсий, классификации типов профилей растворения и оптимизации параметров 3D-печати для более 900 систем доставки ДВ.

Вместе с тем внедрение искусственного интеллекта в фармацевтическое производство сопряжено со следующими проблемами:

- 1) малый объем и гетерогенность данных, что типично для исследований в области фармацевтики;
- 2) проблема интерпретируемости глубоких нейронных сетей, затрудняющая обоснование механизма оптимизации перед регуляторными органами;
- 3) необходимость внешней валидации – как отмечает A.J. Gormley [43], большинство публикаций в области ML для систем доставки ДВ не предоставляют открытого доступа к исходным данным, не стандартизируют представление результатов и не описывают внешнюю проверку моделей.

Оценка *in vitro* профиля высвобождения и корреляция с *in vivo* данными

Критерием качества любой ТЛФ с МВ остается фармакокинетический профиль *in vivo*. Однако на этапе разработки основная нагрузка ложится на тест «Растворение» *in vitro*. Методы оценки высвобождения⁸ (аппараты USP I–IV)

Таблица 2. Инструменты планирования эксперимента, применяемые при QbD-оптимизации ТЛФ с МВ

Table 2. Design of Experiments (DoE) tools used for QbD optimization of modified-release solid dosage forms

Метод планирования экспериментов <i>DoE method</i>	Число факторов <i>Number of factors</i>	Назначение <i>Purpose</i>	Типичное применение <i>Typical application</i>
Полный факторный план (2 ^k , 3 ^k) <i>Full factorial design (2^k, 3^k)</i>	Любое; на практике до 4–5 <i>Any; in practice, up to 4–5</i>	Скрининг факторов, оценка взаимодействий <i>Factor screening, interaction assessment</i>	Отбор полимеров и определение диапазонов концентраций <i>Polymer selection and determination of concentration ranges [18]</i>
Дробный факторный план <i>Fractional factorial design</i>	Обычно 4–8 и более <i>Typically 4–8 or more</i>	Скрининг при большом числе факторов <i>Screening in the presence of many factors</i>	Определение значимых процессных параметров ЭГР <i>Identification of significant HME process parameters [32]</i>
Метод поверхности отклика (центральный композиционный план, план Бокса–Бенкена) <i>Response surface methodology (central composite design, Box–Behnken design)</i>	Обычно 2–5 <i>Typically 2–5</i>	Поиск оптимума; моделирование нелинейных зависимостей «фактор–отклик» <i>Determination of optimal conditions; modeling of nonlinear factor-response relationships</i>	Оптимизация соотношения полимеров и содержания ДВ <i>Optimization of polymer-polymer ratio and drug content [39]</i>
Решетчатый план для смесей <i>Simplex-lattice design</i>	≥2 компонентов смеси <i>≥2 mixture components</i>	Оптимизация состава смеси <i>Mixture composition optimization</i>	Подбор оптимального соотношения ГПМЦ и камеди рожкового дерева <i>Determination of the optimal HPMC-CA-LBG ratio [19]</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. QbD – концепция встроенного качества; ТЛФ с МВ – твердые лекарственные формы с модифицированным высвобождением; ЭГР – экструзия горячего расплава; ДВ – действующее вещество; ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза
Note. QbD, quality by design; HME, hot-melt extrusion; HPMC, hydroxypropyl methylcellulose; CA-LBG, citric acid-locust bean gum

⁸ USP (711) Dissolution. In: United States Pharmacopeia and National Formulary (USP–NF). Rockville: USP; 2023.

USP (724) Drug Release. In: United States Pharmacopeia and National Formulary (USP–NF). Rockville: USP; 2023.

регламентированы ГФ РФ XV изд.⁹ и Фармакопеей Евразийского экономического союза (ФЕАЭС)¹⁰, однако для форм с МВ корреляция *in vitro* – *in vivo* (IVIVC) нередко оказывается проблематичной. Это вызвано тем, что тест «Растворение» не воспроизводит физиологические условия: перистальтику, вариабельность pH в разных отделах ЖКТ, наличие пищевого химуса [44].

Согласно руководству FDA¹¹, IVIVC подразделяется на несколько уровней [45].

Корреляция уровня А:

- 1) представляет собой поточечное соответствие между профилем растворения *in vitro* и фракцией ДВ, абсорбированной *in vivo*;
- 2) устанавливается методом деконволюции (математического разделения суммарного фармакокинетического сигнала на составляющие) и является важным параметром для регуляторных органов при обосновании изменений в составе, производственном процессе или площадке производства без проведения дополнительных биоэквивалентных исследований, поскольку позволяет прогнозировать фармакокинетический профиль на основании данных растворения.

Корреляция уровня В:

- 1) использует принципы статистического моментного анализа – среднее время растворения *in vitro* сопоставляется со средним временем пребывания (mean residence time, MRT) *in vivo*;

2) данный уровень менее информативен, поскольку не является поточечным [45, 46].

Корреляция уровня С:

- 1) связывает один параметр растворения (например, процент высвобождения за определенное время) с одним фармакокинетическим параметром (C_{max} или AUC);
- 2) полезна на ранних стадиях разработки, но недостаточна для обоснования биоэвивера.

Множественная корреляция уровня С, основанная на нескольких временных точках, приближается по информативности к корреляции уровня А [46].

Для подтверждения устойчивости профиля высвобождения между производственными сериями применяется фактор сходства f_2 , при этом значение $f_2 \geq 50$ считается приемлемым [17]. В целях сближения результатов лабораторных и клинических исследований при разработке форм с МВ промежуточные фармакокинетические данные, получаемые от участников испытания, используются для последовательной корректировки состава прототипа непосредственно в ходе клинического исследования, что позволяет достичь целевого профиля высвобождения в рамках единственного клинического цикла [47].

Сравнительная характеристика методов тестирования высвобождения, применяемых для ТЛФ с МВ, представлена в таблице 3.

Таблица 3. Методы тестирования высвобождения для ТЛФ с МВ

Table 3. Dissolution testing methods for modified-release solid dosage forms

Аппарат <i>Apparatus</i>	Принцип <i>Principle</i>	Применимость к ТЛФ с МВ <i>Suitability for modified-release solid dosage forms</i>
Аппарат I (корзинка) <i>Apparatus I (basket)</i>	Вращающаяся корзинка <i>Rotating basket</i>	Матричные таблетки, осмотические системы <i>Matrix tablets, osmotic systems</i>
Аппарат II (лопастная мешалка) <i>Apparatus II (paddle)</i>	Вращающаяся лопасть <i>Rotating paddle</i>	Таблетки, капсулы, суспензии <i>Tablets, capsules, suspensions</i>
Аппарат III (возвратно-поступательный цилиндр) <i>Apparatus III (reciprocating cylinder)</i>	Перемещение в средах с разным pH <i>Sequential exposure to media of varying pH</i>	Формы с отсроченным высвобождением, энтеросолюбильные покрытия <i>Delayed-release forms, enteric coatings</i>
Аппарат IV (проточная ячейка) <i>Apparatus IV (flow-through cell)</i>	Непрерывный поток среды <i>Continuous flow of medium</i>	Плохорастворимые ДВ, имплантаты, микросферы <i>Poorly soluble drugs, implants, microspheres</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ТЛФ с МВ – твердые лекарственные формы с модифицированным высвобождением; ДВ – действующее вещество.

⁹ ОФС.1.4.2.0014 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁰ Решение Коллегии ЕЭК от 11.08.2020 № 100 «О Фармакопее Евразийского экономического союза».

¹¹ Extended release oral dosage forms: Development, evaluation, and application of *in vitro* / *in vivo* correlations. Guidance for industry. FDA; 1997.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы термин «разработка твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением» приобрел новое содержание. Если в ранних исследованиях разработчики подбирали полимерную матрицу и режим пресования, то в настоящее время используют множество способов: матричные системы на основе ГПМЦ, осмотические платформы, мультипартикулярные формы и технологии 3D-печати. Матрицы используются в ситуациях, когда для разработки твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением нужны масштабируемость и «предсказуемая» кинетика; осмотические системы – когда при разработке важна независимость скорости высвобождения от pH среды, моторики ЖКТ и присутствия пищи; мультипартикулярные формы – при необходимости минимизировать риск непреднамеренного высвобождения всей дозы; ЭГР и 3D-печать – при индивидуализации дозы под конкретного пациента. Не менее значим и сдвиг в методоло-

гии: переход от итеративного подхода к подбору рецептур к концепции QbD, подкрепленной статистическим моделированием и алгоритмами машинного обучения. Нерешенным остается вопрос масштабирования аддитивных технологий (трехмерной печати) до промышленных объемов и их валидации.

Дальнейшие исследования целесообразно направить на решение ряда задач:

- 1) совершенствование подходов IVVC для новых типов лекарственных форм, включая 3D-печатные;
- 2) разработку интерпретируемых моделей машинного обучения, пригодных для регулирования;
- 3) стандартизацию подходов к валидации непрерывных процессов с использованием PAT-инструментов;
- 4) адаптацию нормативно-правовой базы к регистрации персонализированных лекарственных форм, изготовленных аддитивными методами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shaikh R, O'Brien DP, Croker D, Walker GM. The development of a pharmaceutical oral solid dosage form. In: Reklaitis GV, Seider WD, Henson M, eds. *Process systems engineering for pharmaceutical manufacturing*. Amsterdam: Elsevier; 2018. P. 27–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63963-9.00002-6>
2. Jiang J, Ma X, Ouyang D, Williams RO. Emerging artificial intelligence (AI) technologies used in the development of solid dosage forms. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2257. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112257>
3. Al-Hashimi N, Begg N, Alany RG, et al. Oral modified release multiple-unit particulate systems: Compressed pellets, microparticles and nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2018; 10(4):176. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040176>
4. Апханова ТВ, Марченкова ЛА, Кончугова ТВ. Приверженность лечению при распространенных хронических неинфекционных заболеваниях: современные вызовы для врачей и системы здравоохранения. Обзор литературы. *Вестник восстановительной медицины*. 2025;24(5):142–57. Apkhanova TV, Marchenkova LA, Konchugova TV. Adherence to treatment in common chronic non-communicable diseases: Current challenges for physicians and the healthcare system. A literature review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2025;24(5):142–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-5-142-157>
5. Brunaugh AD, Moraga-Espinoza D, Bahamondez-Canas T, et al. Modified release solid oral dosage forms. In: *Essential pharmaceutics. AAPS introductions in the pharmaceutical sciences*. Vol. 12. Springer, Cham; 2024. P. 73–89. https://doi.org/10.1007/978-3-031-52520-9_5
6. Scoutaris N, Ross SA, Douroumis D. 3D printed “Starmix” drug loaded dosage forms for paediatric applications. *Pharm Res*. 2018;35(2):34. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2284-2>
7. Qiu Y, Zhang G. Development of modified-release solid oral dosage forms. In: *Developing solid oral dosage forms*. Elsevier; 2009. P. 501–17. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53242-8.00021-7>
8. Rajput A, Pingale P, Telange D, et al. A current era in pulsatile drug delivery system: Drug journey based on chronobiology. *Heliyon*. 2024;10(10):e29064. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29064>
9. Сысуйев ББ, Плетнева ИВ. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014;(4):7–12. Sysuev BB, Pletneva IV. Current state of research and development in innovative dosage forms and their modifications. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2014;(4):7–12 (In Russ.). EDN: [TDOBGL](https://doi.org/10.26907/2542-0275.2014.4.7-12)
10. Chountoules M, Demetzos C, Vlachou M. Modified-release drug delivery systems with emphasis on oral dosage forms. In: *From current to future trends in pharmaceutical technology*. Academic Press; 2024. P. 329–43. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91111-5.00009-3>
11. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BiolImpacts*. 2012;2(4):175–87. <https://doi.org/10.5681/bi.2012.027>
12. Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57(5):533–46. <https://doi.org/10.1211/0022357055957>
13. Siepman J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(Suppl):163–74. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.028>
14. Park C, Lee JH, Jin G, et al. Release kinetics of hydroxypropyl methylcellulose governing drug release and hydrodynamic changes of matrix tablet. *Curr Drug Deliv*. 2022;19(5):520–33. <https://doi.org/10.2174/1567201818666210820101549>
15. Трофимов СВ. Высокомолекулярные эфиры целлюлозы. Механизмы действия в матричных таблетках пролонгирующего действия. Зависимость профиля высвобождения активной субстанции от молекулярной массы и гидروفильных свойств полимера. *Фармация и фармакология*. 2015;3(5):18–25. Trofimov SV. High-molecular cellulose

- ethers. Mechanisms of action in sustained-release matrix tablets. Dissolution profile of active drug depending on molecular weight and hydrophilic properties of polymers. *Pharmacy and Pharmacology*. 2015;3(5):18–25 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-5\(12\)-18-25](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-5(12)-18-25)
16. Khizer Z, Akram MR, Sarfraz RM, et al. Plasticiser-free 3D printed hydrophilic matrices: Quantitative 3D surface texture, mechanical, swelling, erosion, drug release and pharmacokinetic studies. *Polymers*. 2019;11(7):1095. <https://doi.org/10.3390/polym11071095>
 17. Roy H, Brahma CK, Nandi S, Parida KR. Formulation and design of sustained release matrix tablets of metformin hydrochloride: Influence of hypromellose and polyacrylate polymers. *Int J Appl Basic Med Res*. 2013;3(1):55–63. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.112242>
 18. Penkov D, Lukova P, Manev H, et al. Polymer tablet matrix systems for the controlled release of dry *Betula pendula* leaf extract. *Polymers (Basel)*. 2023;15(17):3558. <https://doi.org/10.3390/polym15173558>
 19. Hadinugroho W, Martodihardjo S, Fudholi A, et al. Hydroxypropyl methylcellulose as hydrogel matrix and citric acid-locust bean gum as negative matrix for controlled release tablet. *ACS Omega*. 2023;8(8):7767–78. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07432>
 20. Климашевич ВБ, Казючиц ОА, Жебентяев АИ, и др. Технологические аспекты фармацевтической разработки лекарственного средства на основе ранолозина. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019;18(4):98–112. Klimashevich VB, Kazuychits OA, Zhebentyaev AI, et al. Technological aspects of the pharmaceutical development of the ranolazine-based drug. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2019;18(4):98–112 (In Russ.). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.4.98>
 21. Ogueri KS, Shamblin SL. Osmotic-controlled release oral tablets: Technology and functional insights. *Trends Biotechnol*. 2022;40(5):606–19. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.10.001>
 22. Conley R, Gupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1879–92. <https://doi.org/10.1185/030079906x132613>
 23. Swanson J, Gupta S, Lam A, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(2):204–11. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.2.204>
 24. Farooqi S, Yousuf RI, Shoaib MH, et al. Quality by Design (QbD)-based numerical and graphical optimization technique for the development of osmotic pump controlled-release metoclopramide HCl tablets. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:5217–34. <https://doi.org/10.2147/dddt.s278918>
 25. Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;73(3):311–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.07.002>
 26. Abdul S, Chandewar AV, Jaiswal SB. A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS). *J Control Release*. 2010;147(1):2–16. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.05.014>
 27. Varum FJ, Merchant HA, Basit AW. Oral modified-release formulations in motion: The relationship between gastrointestinal transit and drug absorption. *Int J Pharm*. 2010;395(1–2):26–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.04.046>
 28. Priese F, Wiegel D, Funaro C, et al. Comparison of mini-tablets and pellets as multiparticulate drug delivery systems for controlled drug release. *Coatings*. 2023;13(11):1891. <https://doi.org/10.3390/coatings13111891>
 29. Gaber DM, Nafee N, Abdallah OY. Mini-tablets versus pellets as promising multiparticulate modified release delivery systems for highly soluble drugs. *Int J Pharm*. 2015;488(1–2):86–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.021>
 30. Maniyar D, Kadu P, Baig MIR. Critical variables affecting the layering method of pelletization. *Futur J Pharm Sci*. 2023;9:68. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00522-z>
 31. Gorria P, Revel J. Modified-release formulations: Improving efficacy and patient compliance. *Pharm Technol*. 2019;2019:s6–8.
 32. Patil H, Vemula SK, Narala S, et al. Hot-melt extrusion: From theory to application in pharmaceutical formulation – where are we now? *AAPS PharmSciTech*. 2024;25(2):37. <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02749-2>
 33. Mansuroglu Y, Dressman J. Factors that influence sustained release from hot-melt extrudates. *Pharmaceutics*. 2023;15(7):1996. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071996>
 34. Zhang Z, Feng S, Almotairy A, et al. Development of multifunctional drug delivery system via hot-melt extrusion paired with fused deposition modeling 3D printing techniques. *Eur J Pharm Biopharm*. 2023;183:102–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.01.004>
 35. Zhang P, Li J, Ashour EA, et al. Development of multiple structured extended release tablets via hot melt extrusion and dual-nozzle fused deposition modeling 3D printing. *Int J Pharm*. 2024;653:123905. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123905>
 36. Tan DK, Maniruzzaman M, Nokhodchi A. Advanced pharmaceutical applications of hot-melt extrusion coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D printing for personalised drug delivery. *Pharmaceutics*. 2018;10(4):203. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040203>
 37. Yu LX, Amidon G, Khan MA, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J*. 2014;16(4):771–83. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
 38. Yang S, Hu X, Zhu J, et al. Aspects and implementation of pharmaceutical quality by design from conceptual frameworks to industrial applications. *Pharmaceutics*. 2025;17(5):623. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17050623>
 39. Sousa AS, Serra J, Esteves C, et al. A quality by design approach in oral extended release drug delivery systems: Where we are and where we are going? *J Pharm Investig*. 2023;53(2):269–306. <https://doi.org/10.1007/s40005-022-00603-w>
 40. Sheth TS, Acharya F. Optimization and evaluation of modified release solid dosage forms using artificial neural network. *Sci Rep*. 2024;14(1):16358. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67274-5>
 41. Singh PK, Kumar V, Parihar A, et al. AI-powered predictive modeling to optimize pharmaceutical formulation and precise drug delivery in modified release tablets. *J Pharm Innov*. 2026;21:52. <https://doi.org/10.1007/s12247-025-10283-2>
 42. Muñoz Castro B, Elbadawi M, Ong JJ, et al. Machine learning predicts 3D printing performance of over 900 drug delivery systems. *J Control Release*. 2021;337:530–45. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.07.046>
 43. Gormley AJ. Machine learning in drug delivery. *J Control Release*. 2024;373:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.06.045>
 44. Nokhodchi A, Asare-Addo K. Drug release from matrix tablets: Physiological parameters and the effect of food. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014;11(9):1401–18. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.924498>
 45. Emami J. In vitro – in vivo correlation: From theory to applications. *J Pharm Pharm Sci*. 2006;9(2):169–89. <https://doi.org/10.18434/jppsc.v9i2.169>

46. Shen J, Burgess DJ. In vitro – in vivo correlation for complex non-oral drug products: Where do we stand? *J Control Release*. 2015;219:644–51. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.052>
47. Tompson DJ, Whitaker M, Pan R, et al. Development of a prototype, once-daily, modified-release formulation for the short half-life RIPK1 inhibitor GSK2982772. *Pharm Res*. 2021; 38(7):1235–45. <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03059-z>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.В. Матянкин – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; А.И. Матянкина – сбор, анализ и интерпретация данных литературы; З.С. Шпрах – составление табличного материала Д.С. Славков – участие в формулировании выводов, утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Daniil V. Matyankin* conceptualized the work, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Anna I. Matyankina* collected, analyzed, and interpreted the literature data. *Zoya S. Shprakh* compiled the tabular data. *Dmitry S. Slavkov* participated in the formulation of the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матянкин Даниил Владимирович / **Daniil V. Matyankin**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5340-6990>

Матянкина Анна Игоревна / **Anna I. Matyankina**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5139-8539>

Славков Дмитрий Сергеевич / **Dmitry S. Slavkov**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8611-4509>

Шпрах Зоя Сергеевна, д-р фарм. наук / **Zoya S. Shprakh**, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-750X>

Поступила 09.03.2026

После доработки 29.04.2026

Принята к публикации 23.06.2026

Received March 9, 2026

Revised April 29, 2026

Accepted June 23, 2026