



Вопросы изучения кинетики высвобождения лекарственных средств из имплантатов, формируемых *in situ* (обзор)

П. С. Сахарова , Н. О. Белявский , Е. О. Бахрушина  

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ **Контактное лицо:** Бахрушина Елена Олеговна. **E-mail:** bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

Резюме

Введение. Имплантаты, формируемые *in situ* (*in situ* forming implants, ISFI), представляют собой жидкие лекарственные формы (ЛФ), образующие твердую полимерную матрицу непосредственно в месте введения в ответ на физиологические стимулы. Данные системы обеспечивают длительное локализованное высвобождение активных фармацевтических субстанций (АФС), что делает их перспективными для терапии различных заболеваний. Ключевой проблемой их фармацевтической разработки является отсутствие надежных прогностических моделей, связывающих *in-vitro*-кинетику с поведением *in vivo*.

Текст. В данном обзоре представлен систематический и критический анализ существующих методов *in vitro* для оценки высвобождения лекарственных средств из ISFI, подходов к выбору биорелевантных сред, математического моделирования, а также обоснованы основные направления для установления корреляции *in vitro* – *in vivo* (IVIVC). Были рассмотрены основные группы методов изучения высвобождения, такие как тест «Растворение» с использованием различных аппаратов, диализные методы и метод проб и разделения, а также более современные подходы, включая метод замены среды и диффузию в агарозной матрице. Показано, что выбор биорелевантной среды растворения, учитывающей специфику микроокружения в месте имплантации (синовиальная, гингивальная, интерстициальная, слезная жидкость, опухолевое микроокружение), является критически важным фактором для получения прогностически ценных данных. Проанализированы возможности классических (нулевого и первого порядка, Хигучи, Корсмайера – Пеппаса) и механистических математических моделей для описания сложной кинетики высвобождения, определяемой взаимосвязанными процессами диффузии, набухания и деградациии полимерной матрицы. Центральное место занимает анализ прецедентов установления IVIVC для ISFI, от первой линейной корреляции до впервые в мире успешно разработанной и валидированной корреляции уровня А.

Заключение. Установление IVIVC для ISFI не является принципиально невозможным, но требует системного инжиниринга методов *in vitro* с акцентом на биомиметическую настройку геометрических параметров и состава среды. Ключевыми направлениями будущих исследований являются создание интегрированных тест-систем, включение в протоколы биологических факторов и применение методов неинвазивного мониторинга.

Ключевые слова: *in-situ*-имплантаты, PLGA, кинетика высвобождения, тест «Растворение», биорелевантные среды, корреляция *in vitro* – *in vivo*, IVIVC, математическое моделирование

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

Вклад авторов. П. С. Сахарова и Е. О. Бахрушина разработали концепцию и дизайн обзора. П. С. Сахарова и Н. О. Белявский провели анализ литературы и подготовили текст рукописи. Е. О. Бахрушина осуществила критическое научное редактирование и утвердила окончательную версию. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Для цитирования: Сахарова П. С., Белявский Н. О., Бахрушина Е. О. Вопросы изучения кинетики высвобождения лекарственных средств из имплантатов, формируемых *in situ*. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(3). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2365>

Поступила в редакцию: 06.05.2026

Поступила после рецензирования: 18.05.2026

Принята к публикации: 26.06.2026

Issues of studying drug release kinetics from *in situ* forming implants (review)

Polina S. Sakharova , Nikita O. Belyavskiy , Elena O. Bakhrushina  

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

 **Corresponding author:** Elena O. Bakhrushina. **E-mail:** bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

Abstract

Introduction. *In situ* forming implants (ISFIs) are liquid drug delivery systems that form a solid polymer matrix directly at the injection site in response to physiological stimuli. These systems provide prolonged localized release of active pharmaceutical ingredients (APIs), making them promising for the treatment of various diseases. A key challenge in their pharmaceutical development is the lack of reliable predictive models linking *in vitro* release kinetics with *in vivo* performance.

Text. This review provides a systematic and critical analysis of existing *in vitro* methods for assessing drug release from ISFIs, approaches to selecting biorelevant media, mathematical modeling, and substantiates the main directions for establishing *in vitro* – *in vivo* correlation (IVIVC). The main groups of release testing methods, such as the Dissolution test using various apparatuses, dialysis methods, and the sample-and-separate method, as well as more modern approaches including the medium replacement method and diffusion in an agarose matrix, are considered. It is shown that the choice of a biorelevant dissolution medium, considering the specifics of the microenvironment at the implantation site (synovial, gingival, interstitial, tear fluid, tumor microenvironment), is a critically important factor for obtaining prognostically valuable data. The capabilities of classical (zero-order, first-order, Higuchi, Korsmeyer – Peppas) and mechanistic mathematical models for describing the complex release kinetics, determined by the interrelated processes of diffusion, swelling, and degradation of the polymer matrix, are analyzed. Special attention is paid to the analysis of precedents for establishing IVIVC for ISFIs, from the first linear correlation to the world's first successfully developed and validated Level A correlation.

Conclusion. Establishing IVIVC for ISFIs is not fundamentally impossible but requires systematic engineering of *in vitro* methods with an emphasis on biomimetic adjustment of geometric parameters and medium composition. The key directions for future research are the creation of integrated test systems, the incorporation of biological factors into protocols, and the application of non-invasive monitoring techniques.

Keywords: *in situ* forming implants, PLGA, drug release kinetics, dissolution test, biorelevant media, *in vitro* – *in vivo* correlation, IVIVC, mathematical modeling

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

Contribution of the authors. Polina S. Sakharova and Elena O. Bakhrushina developed the concept and design of the review. Polina S. Sakharova and Nikita O. Belyavskiy analyzed the literature and prepared the manuscript. Elena O. Bakhrushina performed critical scientific editing and approved the final version. All authors participated in the discussion of the results and are responsible for the integrity of all parts of the article.

For citation: Sakharova P. S., Belyavskiy N. O., Bakhrushina E. O. Issues of studying drug release kinetics from *in situ* forming implants. *Drug development & registration*. 2026;15(3). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2365>

Received: 06.05.2026

Revised: 18.05.2026

Accepted: 26.06.2026

ВВЕДЕНИЕ

Пролонгированные лекарственные формы (ЛФ) обеспечивают длительное высвобождение активной фармацевтической субстанции (АФС) и поддержание необходимой терапевтической концентрации в течение времени, что позволяет снизить частоту введения и решить проблему несоблюдения пациентами режима дозирования ЛП [1].

Особое место среди пролонгированных ЛФ занимают *in-situ*-имплантаты (ISFI) – системы из матрицеобразующего полимера и растворителя, которые

принимают конечную форму непосредственно на месте введения.

ISFI – твердая ЛФ, образующаяся непосредственно в месте введения. В основе формирования большинства ISFI лежит принцип фазовой инверсии. Система представляет собой раствор матрицеобразующего полимера и АФС в растворителе. Смена растворителя на биологическую жидкость приводит к формированию твердой полимерной матрицы с АФС.

Распространенным матрицеобразующим полимером для создания биodeградируемых ISFI является полимолочная-со-гликолевая кислота (PLGA). Со-

полимеры обладают хорошей биосовместимостью, низкой токсичностью и способны к полной биодеградации в ходе гидролиза до молочной и гликолевой кислот, которые удаляются из организма через цикл трикарбоновых кислот. Реже в качестве матрицеобразующего полимера выбирают полимеры молочной кислоты, производные акриловой и метакриловой кислот, шеллак [2, 3]. В составы небiodeградируемых имплантатов входят поливиниловый спирт, полибутилметакрилат, этилвинилацетат, силикон и др. [2]. Распространенный растворитель с низкой токсичностью и высокой биосовместимостью, используемый для создания *in-situ*-систем с PLGA, – N-метилпирролидон (NMP) [2, 3].

Механизм высвобождения АФС из таких систем, как правило, носит многостадийный характер и включает начальную фазу «взрывного высвобождения» (*burst-release*), связанную с процессами фазовой инверсии и диффузией растворителя, после которой следует пролонгированная стадия диффузионного транспорта через сформированную полимерную матрицу и/или ее эрозионную деградацию [4]. Параметры высвобождения могут быть целенаправленно модифицированы изменением молекулярной массы полимера, соотношения мономеров и свойств растворителя [5, 6].

Таким образом, *ISFI* как системы доставки лекарственных средств обеспечивают таргетное, локализованное действие, минимизируют системное воздействие на организм, тем самым снижая возможность возникновения побочных эффектов. Свойства импланта-

тов как лекарственной формы, безусловно, повышают приверженность пациентов к ней.

Несмотря на многочисленные описанные преимущества, внедрение подобных систем доставки в клиническую практику и регистрация их в качестве лекарственных препаратов по всему миру все еще затруднительны. Во многом это связано с отсутствием единой гармонизированной методологии оценки наиболее важного критического показателя для пролонгированных лекарственных форм – кинетики высвобождения АФС и ее корреляции с результатами *in vivo*. Решение этой задачи лежит в области разработки прогностических моделей, учитывающих особенности образования и деградации *ISFI*, а также место их применения.

Таким образом, целью настоящего обзора были систематизация и критический анализ существующих *in-vitro*-методов оценки кинетики высвобождения АФС из *ISFI*, подходов к выбору биорелевантных сред, математического моделирования и обоснование основных направлений для установления корреляции *in vitro* – *in vivo* (IVIVC).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Методы изучения кинетики высвобождения АФС из *ISFI*

При изучении кинетики высвобождения АФС из полимерных матриц в условиях *in vitro* распространены следующие методы: тест «Растворение», диализные методы и метод проб и разделения (таблица 1).

Таблица 1. Способы изучения кинетики высвобождения АФС из полимерных PLGA-матриц в условиях *in vitro*

Table 1. Methods for studying API release kinetics from polymeric PLGA matrices under *in vitro* conditions

Способ изучения Method	ЛФ/АФС Dosage Form / API	Объединенная методика Consolidated procedure	Ссылки References
Тест «Растворение» (Аппараты 1, 2, 4, статические условия) Dissolution Test (Apparatus 1, 2, 4, static conditions)	Имплантат (доксорубин) Implant (doxorubicin)	Метод вращающейся корзинки. Среда: 200 мл буфера Tris-HCl (pH = 4,0), 37 °C. Отбор проб: по 5 мл с заменой. Анализ: ВЭЖХ Rotating basket method. Medium: 200 mL Tris-HCl buffer (pH = 4.0), 37 °C. Sampling: 5 mL with replacement. Analysis: HPLC	[9]
	Микросферы (аналог соматостатина) Microspheres (somatostatin analog)	USP 4 (Sotax CE7). Ячейка 22,6 мм, стеклянные шарики 1 мм (9 г). Среда: 500 мл фосфатного буфера (pH 2), поток 16 мл/мин. Анализ: ВЭЖХ USP 4 (Sotax CE7). 22.6 mm cell, glass beads 1 mm (9 g). Medium: 500 mL phosphate buffer (pH 2), flow rate 16 mL/min. Analysis: HPLC	[10]
	Микросферы (аналог соматостатина) Microspheres (somatostatin analog)	USP 2 (Sotax AT7). Среда: 1000 мл PBS (pH 2), скорость вращения 50 об/мин, температура 45 °C. Отбор проб: фильтрация через стекловолоконный фильтр (1 мм) USP 2 (Sotax AT7). Medium: 1000 mL PBS (pH 2), rotation speed 50 rpm, temperature 45 °C. Sampling: filtration through glass fiber filter (1 mm)	[10]

Способ изучения Method	ЛФ/АФС Dosage Form / API	Объединенная методика Consolidated procedure	Ссылки References
Диализный метод Dialysis method	Имплантат (налтрексон) Implant (naltrexone)	Метод вращающейся корзинки. Среда: 20 мл фосфатного буфера, 25 об/мин Rotating basket method. Medium: 20 mL phosphate buffer, 25 rpm	[11]
	Наночастицы (реин) Nanoparticles (rhein)	Суспензию помещали в диализный мешок, погружали в 50 мл среды (0,5 % ГПМЦ), 37 °С, перемешивание 60 об/мин. Отбор: 2 мл с заменой. Анализ: ВЭЖХ A suspension was placed in dialysis bag, immersed in 50 mL medium (0.5 % HPMC), 37 °C, stirring 60 rpm. Sampling: 2 mL with replacement. Analysis: HPLC	[13]
	Наночастицы (диазепам) Nanoparticles (diazepam)	Диализный мешок в 100 мл PBS (рН 7,4), 37 ± 1 °С, магнитная мешалка 100 об/мин. Отбор: 2 мл с заменой. Анализ: УФ-спектрофотометрия (325 нм) Dialysis bag in 100 mL PBS (pH 7.4), 37 ± 1 °C, magnetic stirrer 100 rpm. Sampling: 2 mL with replacement. Analysis: UV spectrophotometry (325 nm)	[14]
	Наночастицы (лансопразол) Nanoparticles (lansoprazole)	Суспензия в 5 мл PBS (рН 7,4) в диализном мешке, погружена в 100 мл среды, шейкер 75 об/мин, 37 °С. Отбор: 1 мл с заменой. Анализ: ВЭЖХ Suspension in 5 mL PBS (pH 7.4) in dialysis bag, immersed in 100 mL medium, shaker 75 rpm, 37 °C. Sampling: 1 mL with replacement. Analysis: HPLC	[15]
	Наночастицы (атенолол) Nanoparticles (atenolol)	Пакет с 2 мл образца в 100 мл PBS (рН 7,4), 100 об/мин, 37 °С. Отбор: 5 мл с заменой. Анализ: УФ-спектрофотометрия (278,6 нм) Bag with 2 mL sample in 100 mL PBS (pH 7.4), 100 rpm, 37 °C. Sampling: 5 mL with replacement. Analysis: UV spectrophotometry (278.6 nm)	[16]
	Наночастицы (церебролизин) Nanoparticles (cerebrolysin)	Диализный мешок с суспензией (60 мг в 1 мл воды) в 25 мл PBS (рН 7,4), 100 об/мин, 37 °С. Отбор: 2,5 мл с заменой. Анализ: УФ-спектрофотометрия (273 нм) Dialysis bag with suspension (60 mg in 1 mL water) in 25 mL PBS (pH 7.4), 100 rpm, 37 °C. Sampling: 2.5 mL with replacement. Analysis: UV spectrophotometry (273 nm)	[26]
	Имплантаты (нифедипин, никардипин) Implants (nifedipine, nicardipine)	20 мг имплантата в диализном мешке, 4 мешка в 250 мл PBS (рН 7,4, 0,02%-й азид натрия). Смена среды каждые 2 дня, 21 день, водяная баня, 40 об/мин. Дополнительно: взвешивание имплантатов после высушивания 20 mg implant in dialysis bag, 4 bags in 250 mL PBS (pH 7.4, 0.02 % sodium azide). Medium replacement every 2 days, 21 days, water bath, 40 rpm. Additional: implant weighing after drying	[27]
	Микросферы (аналог соматостатина) Microspheres (somatostatin analog)	Float-A-Lyzer: 4 мг микросфер в 1 мл буфера (рН 2) в диализаторе, погруженном в 50 мл буфера, шейкер 80 об/мин, 45 °С Float-A-Lyzer: 4 mg microspheres in 1 mL buffer (pH 2) in dialyzer, immersed in 50 mL buffer, shaker 80 rpm, 45 °C	[10]

Способ изучения Method	ЛФ/АФС Dosage Form / API	Объединенная методика Consolidated procedure	Ссылки References
Диализный метод Dialysis method	Имплантат (налтрексон) Implant (naltrexone)	Диализная трубка для разделения препарата и среды, перемешивание 300 об/мин Dialysis tube for separating drug and medium, stirring 300 rpm	[11]
Метод проб и разделений Sample-and-separate method	Микрочастицы (лейпролид) Microparticles (leuprolide)	10 мг образца во флаконе с 10 мл PBS (pH 7,4, 0,02%-й азид натрия), 37 °С, перемешивание. Отбор: 1 мл надосадочной жидкости (после осаждения). Анализ: RP-ВЭЖХ 10 mg sample in vial with 10 mL PBS (pH 7.4, 0.02 % sodium azide), 37 °C, stirring. Sampling: 1 mL supernatant (after sedimentation). Analysis: RP-HPLC	[28]
	Микросферы (дексаметазон) Microspheres (dexamethasone)	5 мг в 5 мл PBS (pH 7,4, 0,1%-й NaN ₃), 37 °С, постоянное перемешивание. Полная замена среды в каждой точке. Фильтрация 0,45 мкм. Анализ: ВЭЖХ 5 mg in 5 mL PBS (pH 7.4, 0.1 % NaN ₃), 37 °C, continuous stirring. Complete medium replacement at each time point. Filtration 0.45 µm. Analysis: HPLC	[22]
	Наночастицы (паклитаксел) Nanoparticles (paclitaxel)	Дисперсия в 10 мл PBS (pH 7,4), 37 °С, магнитное перемешивание. Разделение: ультрацентрифугирование (22000g, 1 ч, 4 °С). Анализ: ВЭЖХ (надосадочная жидкость + ацетонитрил) Dispersion in 10 mL PBS (pH 7.4), 37 °C, magnetic stirring. Separation: ultracentrifugation (22000g, 1 h, 4 °C). Analysis: HPLC (supernatant + acetonitrile)	[23]
	Наночастицы (доксциклин) Nanoparticles (doxycycline)	10 мг в 3 мл PBS (pH 7,4), распределение по 1 мл, шейкер 150 об/мин, 37 °С. Разделение: центрифугирование (13 800 об/мин, 10 мин, 4 °С). Отбор надосадочной жидкости с заменой 10 mg in 3 mL PBS (pH 7.4), distributed into 1 mL, shaker 150 rpm, 37 °C. Separation: centrifugation (13 800 rpm, 10 min, 4 °C). Supernatant sampling with replacement	[24]
	Наночастицы (лоперамид) Nanoparticles (loperamide)	5 мл PBS (pH 7,4), водяная баня 100 об/мин, 37 °С. Разделение: центрифугирование. Отбор надосадочной жидкости с заменой. Анализ: УФ-спектроскопия (220 нм) 5 mL PBS (pH 7.4), water bath 100 rpm, 37 °C. Separation: centrifugation. Supernatant sampling with replacement. Analysis: UV spectroscopy (220 nm)	[25]
	Микросферы (донепезил) Microspheres (donepezil)	4 мг в 8 мл PBS (pH 7,4, 0,1%-й NaN ₃), пробирка «эппендорф», встряхивание 100 об/мин, 37 °С. Разделение: центрифугирование (4000 об/мин, 5 мин). Отбор 5 мл надосадочной жидкости с заменой. Анализ: ВЭЖХ 4 mg in 8 mL PBS (pH 7.4, 0.1 % NaN ₃), Eppendorf tube, shaking 100 rpm, 37 °C. Separation: centrifugation (4000 rpm, 5 min). Sampling 5 mL supernatant with replacement. Analysis: HPLC	[31]

Способ изучения Method	ЛФ/АФС Dosage Form / API	Объединенная методика Consolidated procedure	Ссылки References
Метод проб и разделений Sample-and-separate method	Имплантат (налтрексон) Implant (naltrexone)	Гелевый диск или инъекция в стеклянный флакон с 20 мл PBS. Полная замена среды в каждой точке Gel disc or injection into glass vial with 20 mL PBS. Complete medium replacement at each time point	[11]
Метод замены среды Medium replacement method	Имплантат (метронидазол, доксициклин) Implant (metronidazole, doxycycline)	Формирование имплантата на дне флакона «эппендорф», добавление 1,5 мл PBS (pH 7,4), горизонтальное встряхивание 80 об/мин, 37 °С. Полная замена жидкости в каждой точке. Анализ: УФ-спектрофотометрия Implant formation at the bottom of Eppendorf tube, addition of 1.5 mL PBS (pH 7.4), horizontal shaking 80 rpm, 37 °C. Complete liquid replacement at each time point. Analysis: UV spectrophotometry	[30]
	Имплантат (дексаметазон) Implant (dexamethasone)	1 мг препарата во флаконе 1,5 мл с 1 мл PBS, шейкер на водяной бане, 37 °С. Ежедневный полный отбор раствора. Анализ: ВЭЖХ 1 mg drug in 1.5 mL vial with 1 mL PBS, shaker in water bath, 37 °C. Daily complete solution sampling. Analysis: HPLC	[32]
	Микросферы (гентамицин) Microspheres (gentamicin)	0,2 г микросфер в 10 мл PBS (pH 7,4) или физрастворе, водяная баня, 37 °С. Отбор 3 мл с заменой. Анализ: спектрометрия 0.2 g microspheres in 10 mL PBS (pH 7.4) or saline, water bath, 37 °C. Sampling 3 mL with replacement. Analysis: spectrometry	[29]
Метод диффузии в агарозной матрице Diffusion in agarose matrix method	Имплантат (кеторолак) Implant (ketorolac)	Имплантат извлекали из агарозной матрицы и растворяли в N-метилпирролидоне. Высвобождение рассчитывали как разницу между начальной концентрацией и остаточной в имплантате Implant was extracted from agarose matrix and dissolved in N-methylpyrrolidone. Release was calculated as the difference between initial concentration and residual concentration in implant	[33]
	Имплантат (лейпролида ацетат) Implant (leuprolide acetate)	Анализ: УФ-видимая визуализация при длине волны 280 нм, ActiPix D200 Analysis: UV-vis imaging at 280 nm, ActiPix D200	[34, 35]
	Имплантат (флуоресцеин) Implant (fluorescein)	Анализ: флуоресцентный планшетный ридер Analysis: Fluorescent plate reader	[36, 37, 40]
	Имплантат (пироксикам или α-лактальбумин) Implant (piroxicam or α-lactalbumin)	Анализ: УФ-видимая визуализация Analysis: UV-vis imaging	[38]
	Имплантат (цАМФ) Implant (cAMP)	Анализ: УФ-видимая визуализация Analysis: UV-vis imaging	[39]

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

При проведении **теста «Растворение»** с использованием аппарата «Проточная ячейка» образец ЛФ помещают в вертикальную камеру, оснащенную системой фильтров. Через ячейку непрерывно прокачивается среда с помощью насоса, после чего она проходит через фильтр и анализируется для определения концентрации высвобожденного АФС. Такой подход позволяет получать кинетические кривые высвобождения препарата во времени. В исследованиях [8, 9] профиль высвобождения АФС из *ISFI* определяли с использованием метода проточной ячейки с последующим анализом образцов методами спектрофотометрии (СФМ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В работе [10] кинетику высвобождения исследовали с применением ускоренного теста «Растворение», позволяющего достичь полного высвобождения аналога соматостатина из микросфер PLGA в течение нескольких суток. Ускорение процесса достигалось использованием фосфатного буферного раствора (PBS) с pH 2 при температуре 45 °С, что существенно повышало скорость высвобождения АФС. Преимуществами данного метода являются автоматизированный процесс, разнообразие видов проточных ячеек, возможность регулировать объем и скорость подачи среды. Однако при изучении кинетики ЛФ с пролонгированным высвобождением возможно засорение фильтров и возникновение трудностей с их заменой.

Диализные методы основаны на диффузии АФС через полупроницаемую мембрану. В зависимости от условий эксперимента различают прямой диализ, обратный диализ и параллельный диализ. При проведении прямого диализа микрочастицы диффундируют через диализную мембрану из внутренней среды во внешнюю. В случае обратного диализа высвобождение АФС происходит во внутреннюю среду системы. В статье [18] диализные пробирки помещали в емкость, содержащую раствор с липосомами, и отбор пробы осуществляли из внутреннего пространства пробирки. При параллельном диализе донорный и акцепторный отсеки имеют одинаковый объем и разделены диализной мембраной. Количество высвобожденного вещества может быть определено либо по уменьшению его концентрации в донорном отсеке, либо по увеличению в акцепторном [17].

В ряде исследований [13–16] использовали диализные мешки, которые помещали в буферный раствор с последующим отбором проб и определением концентрации АФС с помощью физико-химических методов. Существенным недостатком диализных методов является наличие двух диффузионных барьеров – полимерной матрицы и диализной мембраны, что не полностью отражает условия *in vivo*, где высвобождение происходит только из матрицы ЛФ [17].

В диализном методе важную роль играют характеристики мембраны. Она не должна взаимодействовать с АФС, а ее предельный молекулярный вес должен быть примерно в 100 раз больше размера

молекулы ЛВ [18]. Размеры пор мембраны должны не только обеспечивать свободное прохождение частиц, но и задерживать наночастицы. Недостаточная проницаемость мембраны может приводить к накоплению АФС в донорном отсеке и искажению результатов эксперимента. Для создания достаточной движущей силы диффузии рекомендуется, чтобы внутренний объем диализного мешка был как минимум в 6–10 раз меньше объема внешней среды [19].

В ходе **метода проб и разделения** матрицу, содержащую АФС, суспендируют и через определенные интервалы времени образцы для анализа отделяют от частиц матрицы путем фильтрации или центрифугирования. После центрифугирования анализируют концентрацию препарата в надосадочной жидкости либо определяют остаточное содержание АФС в фильтрате. Существенное значение при использовании данного метода имеют условия перемешивания и способ разделения. Интенсивное механическое воздействие может приводить к разрушению частиц матрицы и изменению механизма высвобождения АФС. Так, в *in-vitro*-исследовании [28] высвобождение лейпролида из микрочастиц PLGA проводили в 10 мл 0,1 М фосфатного буферного раствора, содержащего 0,02%-й азида натрия, при температуре 37 °С. Перемешивание осуществляли либо непрерывно с помощью магнитной мешалки, либо периодически – один раз в неделю в течение одной минуты. Образцы надосадочной жидкости анализировали методом ВЭЖХ. Было показано, что при непрерывном перемешивании наблюдалось более интенсивное высвобождение препарата по сравнению с периодическим перемешиванием. В процессе разделения может продолжаться высвобождение лекарственного средства, что также способно привести к неточным результатам.

На практике широко применяют шприцевые методы разделения [18], а для систем на основе наночастиц – ультрафильтрацию, включая центробежную ультрафильтрацию и ультрафильтрацию под давлением [19–21]. В случае шприцевого метода образец отбирают с помощью шприца и пропускают через мембранный фильтр. Фильтр задерживает частицы полимерной матрицы, тогда как растворенный АФС проходит через мембрану и затем анализируется с использованием физико-химических методов [18]. При использовании центробежной ультрафильтрации образец помещают в специальный фильтрационный картридж и подвергают центрифугированию. Под действием центробежной силы раствор проходит через мембрану и собирается в нижнем отсеке устройства, тогда как наночастицы остаются в верхней камере [19, 20]. Ультрафильтрация под давлением позволяет обрабатывать большие объемы образцов и обеспечивает более контролируемую скорость фильтрации [21].

В аспекте выбора оптимального метода для оценки кинетики высвобождения АФС из *ISFI* особый интерес представляют сравнительные исследования. Про-

филь высвобождения АФС из матрицы в работах [10, 11] изучали тремя перечисленными выше методами. Было установлено, что значительные различия во времени высвобождения налтрексона наблюдаются при применении методов проб и разделения и мембранной диффузии [11]. Наименьшая вариабельность результатов была получена при использовании метода «вращающаяся корзинка», что, вероятно, связано с равномерным контактом всей поверхности имплантата с растворяющей средой и минимальным влиянием гидродинамических факторов. Для ускоренного исследования высвобождения соматостатина из микросфер наиболее подходящим оказался метод «проточная ячейка» [11], поскольку он обеспечивает непрерывную подачу среды и позволяет минимизировать испарение растворителя даже при повышенных температурах, тем самым более точно моделируя условия *in vivo*.

Традиционные *in-vitro*-методы изучения кинетики высвобождения АФС из *ISFI* основаны на инкубации сформированного имплантата в среде фосфатного буфера с последующим периодическим отбором проб и количественным определением концентрации АФС физико-химическими методами. Однако подобные системы не учитывают диффузионные ограничения, характерные для биологических тканей, что может приводить к недостоверным результатам. Использование, например, **агаровой модели** обеспечивает более приближенные к физиологическим условия. Данный подход позволяет визуализировать процесс диффузии вещества в пространстве модели, что представляет дополнительную ценность при исследовании механизмов высвобождения [33–39]. В работе [35] было показано, что наличие агарозного геля снижает начальный выброс и замедляет последующую диффузию АФС за счет механического ограничения набухания имплантата и замедления транспорта растворителя.

Особый интерес представляют работы, использующие методы оптической визуализации. В работах [34, 35, 39] количественную оценку первоначального высвобождения лейпролида ацетата из имплантата изучали с использованием УФ-видимой визуализации. Данный метод позволяет регистрировать концентрацию АФС и распределение растворителя в режиме реального времени в агарозной матрице. Регистрация осуществляется в двух спектральных диапазонах: при 280 нм – количественное определение концентрации АФС, а при 520–535 нм – визуализация структуры имплантата и окружающей его среды [34, 35, 39]. Полученные карты поглощения УФ-излучения с пространственным и временным разрешением были преобразованы в соответствующие карты концентрации с помощью калибровочных кривых.

В статье [36] в качестве модельного АФС в систему вводили флуоресцеин. Концентрацию препарата определяли с помощью флуоресцентного планшет-

ного ридера с последующим сравнением со стандартной кривой. Кумулятивное высвобождение препарата рассчитывали с помощью соотношения массы препарата, оставшегося в каждом имплантате, с начальной массой препарата в имплантате. В работе [37] общую массу флуоресцеина определяли путем измерения флуоресценции исходного раствора и раствора, в котором растворен имплантат, затем концентрацию определяли по стандартной кривой. Динамическая ультразвуковая визуализация позволила одновременно оценивать процесс формирования имплантата и его структурные изменения [37]. Ультразвуковые изображения представляли собой визуализацию сигнала обратного рассеяния, возникающего вследствие различий в механическом сопротивлении между компонентами системы – полимерной матрицей, растворителем, агаровой средой. Такой подход позволяет неинвазивно отслеживать формирование плотной оболочки, развитие внутренней пористости и изменение морфологии системы во времени.

Количество высвобожденного АФС может быть также определено методом электронного парамагнитного резонанса. В таких исследованиях в систему вводят спиновые зонды, спектральные характеристики которых изменяются в зависимости от полярности среды и подвижности молекул. В работе [30] в качестве спинового зонда использовали 4-гидроксисбензоат – нитроксильный радикал, для которого характерно изменение расщепления линий спектра при изменении микросреды. Диффузия АФС из имплантата приводит к изменению спектральных параметров, при этом количественной характеристикой состава системы может служить константа сверхтонкого взаимодействия.

Выбор биорелевантных сред для изучения кинетики высвобождения из *ISFI*

Для проведения фармацевтической разработки такой лекарственной формы с модифицированным высвобождением, как имплантаты, критически важным моментом является оценка кинетики высвобождения в процессе составления формуляций и скрининга составов – *in vitro*. При этом вопросы корреляции *in vitro/in vivo* (IVIVC) для этих лекарственных форм в мировой практике изучены слабо. Имплементированный из практики оценки традиционных пероральных лекарственных форм (таблеток, капсул) подход использования в качестве биорелевантной среды для тестов «Растворение» и др. PBS с pH около 7,0 не всегда является биорелевантным для имплантатов ввиду различной локализации их введения и разного, как следствие, состава окружающей среды и биологической жидкости в области имплантации.

Также необходимо отметить, что критичность соблюдения биорелевантности среды растворения возрастает с переходом от имплантатов как твердых

лекарственных форм к *ISFI*, формируемым на месте введения в ответ на специфичность стимулов, среди которых есть и параметры окружающей место имплантации среды. В таблице 2 представлены составы биорелевантных сред для различных локализаций имплантации, описанные в мировой научной литературе.

Имплантаты в коленный сустав (синовиальная жидкость)

Синовиальная жидкость представляет собой высоковязкий ультрафильтрат плазмы, содержащий гиалуроновую кислоту (1–4 мг/мл), протеогликан 4 (PRG4/lubricin, 0,05–0,35 мг/мл) и фосфолипиды (около 0,1 мг/мл) [41, 42]. Гиалуроновая кислота обеспечивает уникальные вязкоэластичные и тиксотропные свойства синовиальной жидкости, которые необходимы для нормального функционирования сустава. При разработке биорелевантной среды для суставных имплантатов критически важно воспроизвести эти реологические характеристики, поскольку они напрямую влияют на диффузию АФС и деструкцию полимерной матрицы.

Mazzucco и соавт. [43] установили, что здоровая синовиальная жидкость содержит гиалуроновую кислоту в концентрации 2–4 мг/мл, тогда как при ревматоидном артрите ее концентрация может снижаться до 0,1–0,5 мг/мл. Для моделирования воспалительных условий в среду дополнительно вводят перекись водорода (H_2O_2) в концентрации 3–30 мМ, что имитирует продукцию активных форм кислорода активированными фагоцитами [44, 45].

Сооке и соавт. [41] в классическом исследовании описали неньютоновское поведение синовиальной жидкости с выраженным эффектом утоньшения сдвига.

Имплантаты в пародонтальный карман и альвеолярную лунку

Гингивальная жидкость является ультрафильтратом плазмы, который поступает в пародонтальный карман через эпителий десны. По данным FTIR-исследований, проведенных с использованием синхротронного излучения, десневая жидкость содержит широкий спектр белков, включая альбумин, иммуноглобулины, цитокины и продукты тканевого метаболизма [47, 48]. При развитии воспалительного процесса pH десневой жидкости может снижаться с 7,4 до 6,5–6,8, а концентрация провоспалительных цитокинов значительно возрастает.

Для моделирования здорового пародонта рекомендуется использовать искусственную слюну с добавлением муцина (3–5 г/л), который имитирует вязкоэластичные свойства оральной жидкости. В случае воспалительных заболеваний пародонта целесообразно использовать среду с pH 6,5–6,8 и добавлением 2–4 % бычьего сывороточного альбумина [49].

Имплантаты в стекловидное тело глаза

Стекловидное тело представляет собой гидрогель, состоящий на 98–99 % из воды, гиалуроновой кислоты (0,1–1 %) и коллагена II типа. Вязкость стекловидного тела значительно выше, чем у водных растворов, а конвекция в нем сильно ограничена [50]. Эти особенности необходимо учитывать при моделировании высвобождения из внутриглазных имплантатов. В некоторых работах для имитации стекловидного тела по его физико-механическим параметрам использовали полиакрилатный гель.

Del Amo и Urtti [51] в комплексном обзоре методов оценки внутриглазных имплантатов показали, что использование агарозных гелей (1–2 %) позволяет адекватно воспроизвести диффузионные ограничения стекловидного тела. Альтернативным подходом является использование растворов гиалуроновой кислоты высокой молекулярной массы, которые создают сходную вязкопластичную среду. Vock и соавт. [39] успешно применили УФ-визуализацию для изучения диффузии цАМФ из имплантатов в агарозных гелях, имитирующих внутриглазную среду.

Подкожные имплантаты (интерстициальная жидкость)

Интерстициальная жидкость по своему составу близка к плазме крови, но содержит меньшую концентрацию белка (примерно 50 % от плазменной). Стандартным подходом для моделирования подкожной имплантации является использование фосфатного буфера pH 7,4 с добавлением 4%-го бычьего сывороточного альбумина или 10%-й сыворотки крови [52].

Важно отметить, что выбор концентрации белка в среде может существенно влиять на профиль высвобождения. Zlomke и соавт. [27] показали, что добавление бычьего сывороточного альбумина ускоряет высвобождение нифедипина из PLGA-имплантатов по сравнению с чистым PBS. В работе Mittapelly и соавт. [53] предложена механистическая модель высвобождения из PLGA-имплантатов, учитывающая влияние белка на диффузию АФС.

Имплантаты в слезный канал

Слезная жидкость является сложной биологической средой, содержащей липиды (0,1–1 %), муцины (0,5–1 %), белки (лизоцим, лактоферрин, альбумин) и электролиты [54]. При разработке имплантатов для лечения синдрома сухого глаза или глаукомы необходимо учитывать постоянное обновление слезной жидкости (скорость продукции около 1–2 мкл/мин) и наличие липидного слоя на поверхности.

Для моделирования слезной жидкости могут использовать PBS pH 7,4 с добавлением 0,5–1 % полисорбата-80 (для имитации липидного компонента) и 0,5–1 % муцина (для вязкости) [55].

Таблица 2. Биорелевантные среды для изучения кинетики высвобождения АФС из *in-situ*-имплантатов

Table 2. Biorelevant media for studying API release kinetics from *in situ* forming implants

Локализация имплантата Implant Location	Моделируемая жидкость Simulated Fluid	Состав среды Medium Composition	Обоснование выбора Rationale	Ссылки References
Коленный сустав Knee Joint	Синовиальная жидкость Synovial fluid	PBS pH 7,4 + гиалуроновая кислота (1–4 мг/мл) + бычий сывороточный альбумин (4%) PBS pH 7,4 + hyaluronic acid (1–4 mg/mL) + bovine serum albumin (4%)	Гиалуроновая кислота обеспечивает вязкоэластичность и тиксотропные свойства. Альбумин имитирует связывание с белками. Воспаление моделируется добавлением H ₂ O ₂ (3–30 мМ) Hyaluronic acid provides viscoelasticity and thixotropic properties. Albumin mimics protein binding. Inflammation is modeled by adding H ₂ O ₂ (3–30 mM)	[41–46]
Пародонтальный карман / Альвеолярная лунка Periodontal Pocket / Alveolar Socket	Гингивальная жидкость / Искусственная слюна Gingival fluid / artificial saliva	Для воспаления: PBS pH 6,5–7,0 + 2–4% бычий сывороточный альбумин. Для нормы: искусственная слюна + муцин (3–10 г/л) до pH 7,0–7,4 For inflammation: PBS pH 6.5–7.0 + 2–4% bovine serum albumin. For normal: artificial saliva + mucin (3–10 g/L) to pH 7.0–7.4	Гингивальная жидкость является ультрафильтратом плазмы. При воспалении pH снижается до 6,5. Муцин имитирует реологию слюны Gingival fluid is an ultrafiltrate of plasma. During inflammation, pH decreases to 6.5. Mucin mimics saliva rheology	[47–49]
Стекловидное тело глаза Vitreous Body of the Eye	Стекловидное тело Vitreous body	PBS pH 7,4 + гиалуроновая кислота (0,1–1%) или агараза (1–2%) для создания гелевой структуры PBS pH 7.4 + hyaluronic acid (0.1–1%) or agarose (1–2%) to create gel structure	Стекловидное тело – гидрогель с высокой вязкостью и ограниченной конвекцией. Гиалуроновая кислота и коллаген II типа создают диффузионный барьер Vitreous body is a hydrogel with high viscosity and limited convection. Hyaluronic acid and collagen type II create a diffusion barrier	[50–52]
Подкожная клетчатка Subcutaneous Tissue	Интерстициальная жидкость Interstitial fluid	PBS pH 7,4 + 4% бычий сывороточный альбумин или 10% сыворотки крови PBS pH 7.4 + 4% bovine serum albumin or 10% blood serum	Интерстициальная жидкость близка к плазме крови с более низкой концентрацией белка. Добавление альбумина улучшает сольubilization гидрофобных АФС и корреляцию <i>in vitro</i> – <i>in vivo</i> Interstitial fluid is close to blood plasma with lower protein concentration. Albumin addition improves solubilization of hydrophobic APIs and <i>in vitro</i> – <i>in vivo</i> correlation	[52–53]
Слезный канал Lacrimal Duct	Слезная жидкость Tear fluid	PBS pH 7,4 + 0,5–1% полисорбат-80 + 0,5–1% муцин PBS pH 7.4 + 0.5–1% polysorbate 80 + 0.5–1% mucin	Слезная жидкость содержит липиды, муцины и белки (лизоцим, лактоферрин). Полисорбат имитирует липидный компонент и улучшает смачиваемость Tear fluid contains lipids, mucins and proteins (lysozyme, lactoferrin). Polysorbate mimics the lipid component and improves wettability	[54–56]

Локализация имплантата Implant Location	Моделируемая жидкость Simulated Fluid	Состав среды Medium Composition	Обоснование выбора Rationale	Ссылки References
Внутриканевая (опухоль) Intratissue (Tumor)	Интерстициальная жидкость опухоли Tumor interstitial fluid	PBS pH 6,5–6,8 + 4 % бычий сывороточный альбумин + 10 мМ лактата PBS pH 6,5–6,8 + 4 % bovine serum albumin + 10 mM lactate	Опухолевое микроокружение характеризуется пониженным pH (6,5–6,8), повышенным содержанием лактата и гипоксией. Учет этих факторов критичен для противоопухолевых имплантатов Tumor microenvironment is characterized by decreased pH (6.5–6.8), increased lactate content and hypoxia. Consideration of these factors is critical for antitumor implants	[57]

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Внутриканевые имплантаты (опухолевое микроокружение)

Опухолевое микроокружение характеризуется несколькими уникальными особенностями: пониженным pH (6,5–6,8), гипоксией, повышенным содержанием лактата (до 10–20 мМ) и активных форм кислорода [57]. Эти факторы могут существенно влиять как на кинетику высвобождения АФС, так и на скорость деградации полимерной матрицы.

Математические модели для описания кинетики высвобождения из ISFI

Кинетика высвобождения АФС из имплантата, образуемого *in situ*, характеризуется многостадийным процессом и может быть разделена на три основные фазы. При введении имплантата в организм наблюдается резкий выброс АФС, а затем фаза замедленного высвобождения, контролируемая диффузией АФС через полимерную матрицу (рисунок 1). На заключительном этапе начинается эрозия и деградация имплантата, что сопровождается увеличением скорости высвобождения АФС [58, 6, 7].

Первоначальное бурное высвобождение АФС из матрицы связывают с несколькими факторами. Во-первых, в момент фазовой инверсии происходит быстрый обмен растворителя системы на биологическую жидкость, что может приводить к интенсивной диффузии растворенного АФС [6]. Во-вторых, часть АФС может быть локализована на поверхности или в поверхностных слоях формирующейся матрицы, что также способствует его ускоренному высвобождению [6].

Основным механизмом высвобождения АФС является диффузия. Молекулы АФС могут мигрировать в окружающую среду через полимерную матрицу либо через поры полимера, заполненные биологической жидкостью. По мере проникновения биологической жидкости в матрицу происходит постепенная деградация полимера. Для полимеров на основе PLGA характерно гидролитическое расщепление сложноэфирных связей, сопровождающееся уменьшением молекулярной массы и разрушением структуры матрицы [6, 7]. Как правило, деградация протекает неоднородно и происходит быстрее в сердцевине матрицы. Это объясняется накоплением кислых продуктов гидролиза, диффузия которых затруднена за пределы матрицы, в результате начинается автокаталитическая реакция. В зависимости от соотношения скоростей диффузии воды и гидролитического разрушения полимера возможны различные механизмы эрозии. Если вода быстро проникает в толщу матрицы, происходит объемная эрозия, при которой разрушение материала происходит по всему объему. Поверхностная эрозия характеризуется высокой скоростью гидролиза по сравнению со скоростью поглощения воды. Во время эрозии имплантата увеличивается пористость матрицы, что приводит к увеличению высвобождения АФС [7].

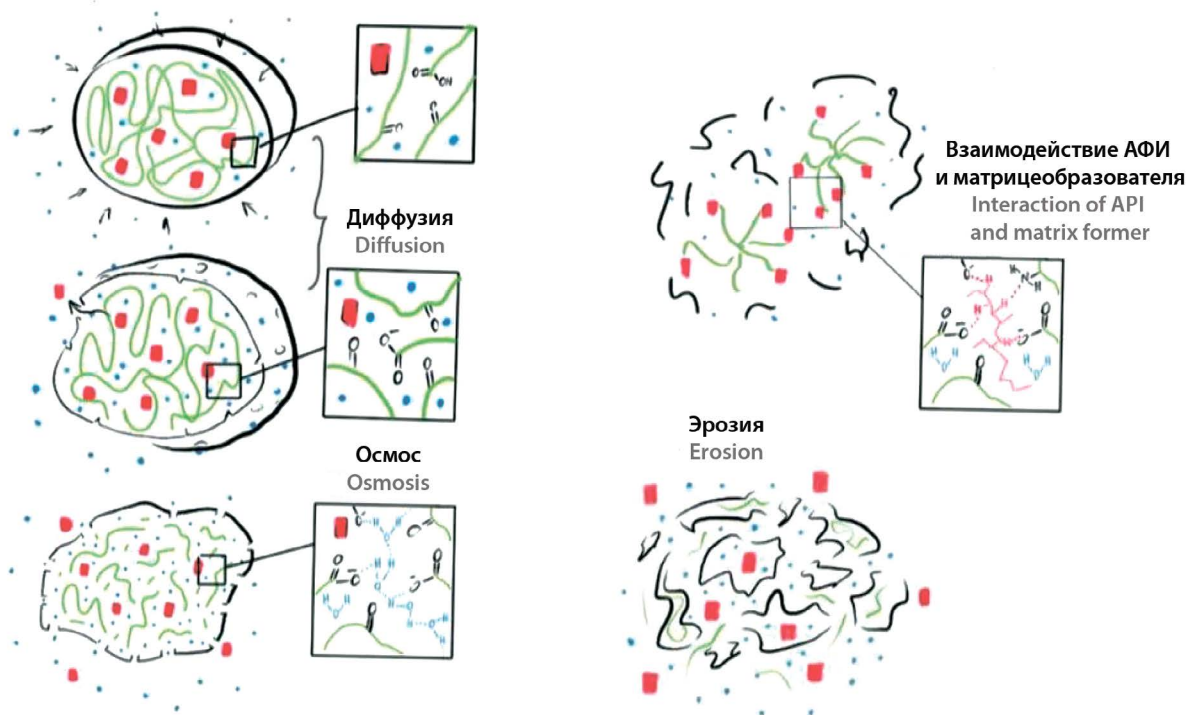


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Механизм высвобождения АФС из ISFI на основе PLGA [66]

Figure 1. Mechanism of API release from PLGA-based ISFIs [66]

На характер высвобождения АФС из *ISFI* значительную роль оказывает их микроструктура. Она определяется рядом факторов, включая тип полимера, свойства растворителя и ЛВ, степень смешиваемости полимера с растворителем, скорость фазовой инверсии, место введения и скорость биodeградации имплантата [6, 7, 30]. В статьях [6, 59] высвобождение АФС изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии. В установленные сроки имплантат извлекался из фосфатного буфера, подвергался лиофилизации, после чего изучали его микроструктуру. На третий день имплантат представлял собой центральную пору, образованную остатками N-метилпирролидона, и пористую оболочку PLGA. В ходе деградации имплантата в период с 3 по 30-й день произошло уменьшение толщины внешней оболочки с 500–600 мкм до 200–300 мкм, при этом размеры некоторых пор на 30-й день увеличились в 10 раз [7].

Для количественного описания профиля высвобождения АФС из полимерных систем широко применяются различные математические модели кинетики [60–64]. Наиболее распространенными являются модели нулевого и первого порядка, Хигучи, Корсмайера – Пеппаса и Хиксона – Кроуэлла.

Для моделирования высвобождения лекарственных средств из PLGA-матриц следует учитывать изме-

нение молекулярной массы полимера в процессе гидролиза, развитие пористой структуры и изменение коэффициента диффузии АФС по мере деградации матрицы [63]. Классические кинетические модели не учитывают всех факторов, влияющих на профиль высвобождения АФС.

В связи с этим в последние годы разрабатываются более сложные механистические модели, позволяющие описывать совокупность процессов, происходящих в имплантатах на основе PLGA. В частности, в работе [63] предложена система уравнений, описывающая одновременно процессы деградации полимера, эрозии матрицы и высвобождения АФС. Модель продемонстрировала хорошее соответствие экспериментальным данным при исследовании высвобождения сиролимуса. В исследовании [5] была разработана интегрированная модель контролируемого высвобождения, основанная на модифицированном подходе Галлахера – Корригана. В данной модели учитываются различные механизмы высвобождения, включая первоначальный всплеск, диффузионно-контролируемую фазу, деградацию полимера и последующую диффузию из деградированной матрицы. Еще один подход представлен в работе [53], где предложена прогностическая механистическая модель «снизу вверх», описывающая ключевые процессы, определяющие высвобождение АФС из твер-

дых имплантатов на основе PLGA. В данной модели особое внимание уделяется процессу проникновения воды в структуру имплантата. В ходе экспериментов было показано, что внутри матрицы формируется фронт смачивания, который постепенно распространяется от поверхности цилиндрического имплантата к его центральной части. Этот фронт разделяет имплантат на увлажненную и сухую области и определяет дальнейшие процессы растворения АФС и деградации полимера [53].

Таким образом, кинетика высвобождения АФС из полимерных имплантатов определяется совокупностью взаимосвязанных процессов, включающих проникновение воды в структуру матрицы, гидролитическую деградацию полимера, формирование и развитие пористой структуры, а также диффузию лекарственного вещества через полимерную сеть [53].

Корреляция для ISFI *in vivo* – *in vitro*

В последние годы с все большим развитием методов оценки высвобождения из систем доставки лекарств и смещением научного фокуса с исследований на животных актуальной темой для изучения становится корреляция профилей высвобождения *in vitro* – *in vivo* (IVIVC). Наличие такой корреляции позволяет оценить биодоступность ЛП на основе результатов *in-vitro*-исследований и может в дальнейшем привести к снижению числа исследований на биологических объектах, что, безусловно, повысит этичность фармацевтической науки [65–67]. Традиционно для оценки IVIVC используется градация по уровням от «А» до «D», где «А» говорит о наличии прямой зависимости между профилем растворения или высвобождения *in vitro* и скоростью абсорбции препарата *in vivo* во времени; а «D» представляет качественную ранговую зависимость между данными *in vitro* и *in vivo*.

Концепция IVIVC, позволяющая использовать лабораторный тест растворения в качестве инструмента для прогнозирования поведения лекарственной формы в организме, является основой современных биофармацевтических методов. Однако для ISFI эта задача долгое время оставалась принципиально нерешенной.

До 2024 года в литературе отсутствовали сообщения об успешной разработке IVIVC уровня А для данного класса систем, что признавалось мировым научным сообществом на всех уровнях – как исследователями, так и регуляторными органами [68]. Фундаментальная причина этого заключается в том, что механизмы высвобождения лекарственного вещества из ISFI характеризуются высокой сложностью: формирование полимерного депо, диффузия растворителя в окружающие ткани, встречный транспорт воды, фазовое разделение, набухание и гетерогенная деградация матрицы происходят одновременно и взаимосвязанно. Отмечается высокая зависимость от целого ряда факторов: от полимеров, со-

ставляющих матрицу имплантата, до способа и места имплантации и вида АФС [66].

Воспроизвести эту динамику в условиях теста *in vitro* – задача, требующая не эмпирического подбора условий, а системного переосмысления самой методологии тестирования [6]. Анализ литературы позволил выделить три исследования, представляющих различные методологические стратегии установления связи между результатами исследований *in vitro* и *in vivo* – от прямой линейной корреляции до полноценной IVIVC уровня А.

Liu с соавторами разработали ISFI на основе PLGA/NMP/триацетина для контролируемого высвобождения тимозина альфа-1 [69]. Ключевым отличием данной работы стало конструирование специального устройства для *in-vitro*-тестирования, имитирующего условия подкожного введения у крыс линии Sprague-Dawley. Авторы сообщили о достижении хорошей линейной корреляции между профилями высвобождения *in vitro* и *in vivo* с коэффициентом корреляции $r = 0.9899$. Важно отметить, что данная работа не претендовала на установление IVIVC уровня А в регуляторном понимании, однако она стала первым задокументированным свидетельством того, что при адекватном дизайне *in-vitro*-теста корреляция с поведением *in vivo* для ISFI принципиально достижима [69].

Наиболее системное и методологически выверенное исследование было проведено группой Wang и Burgess на модели ISFI с rispерином (коммерческий препарат Perseris®) [68, 59]. В предшествующей работе 2023 года авторы изучили влияние параметров PLGA (молекулярной массы, соотношения L/G, блок-структуры, концевых групп) на поведение имплантатов *in vitro* и *in vivo*. Было показано, что стандартный адаптерный метод USP 2 дает профили высвобождения, значительно отличающиеся от *in vivo* (кроличья модель) из-за различий в скорости фазового разделения и динамике набухания, что не позволило построить IVIVC [59].

В работе 2024 года та же группа провела системную идентификацию критических параметров *in-vitro*-метода. Исследователи сравнивали три подхода: адаптер на основе тефлона с водонерастворимой мембраной из стекловолокна, адаптер с водорастворимой ПВА-пленкой и собственноручно изготовленный адаптер на основе стеклянных пластин. Изучалось влияние четырех факторов: соотношения площади поверхности к объему, степени водопоглощения, скорости фазового разделения (измеряемой по высвобождению NMP за 24 часа) и механического давления на профили высвобождения [68]. Ключевым результатом стало доказательство того, что отношение площади поверхности к объему и водопоглощение являются наиболее критическими параметрами метода, в то время как скорость фазового разделения и механическое давление играют второстепенную подчиненную роль.

Адаптер на основе стеклянных пластин, позволявший формировать депо с биомиметическим соотношением поверхности к объему и адекватным водопоглощением, обеспечил получение биорелевантных профилей деградации и высвобождения. На его основе впервые в мире была разработана и валидирована IVVC уровня А для *ISFI*. Модель строилась на данных по составам с варьированием молекулярной массы PLGA и прошла внешнюю валидацию на препарате сравнения Perseis®. Принципиальным ограничением стала невозможность включения в модель составов с разным соотношением L/G, что указывает на сохраняющиеся пробелы в понимании механизмов деградации *in vivo* [68].

Отдельного упоминания заслуживает работа Кемре с соавторами, которые применили неинвазивный метод спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) для мониторинга процесса формирования имплантата *in vitro* и *in vivo* в реальном времени [70]. Исследование показало, что динамика формирования депо существенно различается в условиях *in vitro* и *in vivo*: в живом организме процессы фазового разделения, диффузии растворителя и водопоглощения протекают иначе, что напрямую обуславливает расхождение профилей высвобождения. Эта работа не ставила целью построение количественной IVVC, но внесла фундаментальный вклад в понимание того, почему такая корреляция трудно достижима.

Не менее информативны для понимания ограничений моделирования оказываются случаи, когда целенаправленная попытка достижения IVVC завершилась неудачей.

В работе Wang с соавторами 2023 года было показано, что даже при использовании валидированного адаптерного метода USP 2, адекватно дискриминирующего составы по молекулярной массе и L/G в условиях *in vitro*, профили высвобождения *in vivo* (кроличья модель) значительно отличались по форме и длительности [59]. Причиной названы различия в скоростях фазового разделения и степени набухания имплантата *in vitro* и *in vivo*, что привело к несопоставимости кривых высвобождения и, как следствие, невозможности построения IVVC [59]. Признаваемый авторами отрицательный результат исследования ценен тем, что он предшествовал успеху 2024 года и непосредственно указывает на направление оптимизации метода – необходимость биомиметической настройки ключевых параметров теста.

Таким образом, согласно проведенному анализу, можно выделить три группы факторов, препятствующих рутинной разработке IVVC для *ISFI* (таблица 3).

Обсуждение

Проведенный анализ современного состояния исследований в области *in-situ*-формирующихся имплантатов (*ISFI*) позволяет заключить, что данная лекарственная форма переживает этап интенсивного

методологического переосмысления. С одной стороны, накоплен значительный объем эмпирических данных о влиянии состава полимерной матрицы, природы растворителя и технологических параметров на кинетику высвобождения активных фармацевтических субстанций. С другой – именно переход от накопления разрозненных сведений к построению прогностических моделей, связывающих *in-vitro*- и *in-vivo*-данные, составляет центральную нерешенную задачу.

Установление корреляции *in vitro* – *in vivo* (IVVC) уровня А для *ISFI* не является принципиально невозможным, но требует радикального пересмотра методологических подходов к тестированию *in vitro*. Как показано в пионерской работе Wang и соавт. (2024), успех достигается не путем эмпирического подбора какого-либо одного параметра, а через системную идентификацию и биомиметическую настройку критических параметров метода, прежде всего соотношения площади поверхности имплантата и объема среды и степени водопоглощения полимерной матрицы. Тот факт, что даже первая успешная IVVC уровня А оказалась неспособна предсказать поведение систем с иным соотношением лактида и гликолида, убедительно свидетельствует о необходимости разработки не универсального, а группы методов, адаптированных к конкретным механизмам деградации полимера в биологической среде.

Анализ имеющегося арсенала методологических подходов демонстрирует, что ни один из существующих сегодня *in-vitro*-методов не является самодостаточным для полноценного прогнозирования *in-vivo*-поведения *ISFI*. Методы вращающейся корзинки и проточной ячейки обеспечивают хорошую воспроизводимость, но не учитывают диффузионные ограничения, характерные для биологических тканей. Диализные методы вносят дополнительный диффузионный барьер, искажающий реальную кинетику. Метод проб и разделения устраняет этот недостаток, однако интенсивное механическое воздействие, сопутствующее процедуре разделения, способно изменить микроструктуру матрицы и, как следствие, профиль высвобождения. Перспективным направлением, преодолевающим многие из перечисленных ограничений, представляется использование агарозных моделей, особенно в сочетании с методами оптической визуализации и ультразвукового мониторинга, которые позволяют в реальном времени отслеживать как формирование самого имплантата, так и пространственно-временное распределение активной фармацевтической субстанции.

Принципиально важным, хотя часто недооцениваемым фактором является выбор биорелевантной среды растворения. Состав и физико-химические свойства синовиальной, гингивальной, интерстициальной и других биологических жидкостей настолько различны, что попытка описать поведение *ISFI* в этих средах единой методологией представляется

Таблица 3. Факторы, препятствующие разработке IVIVC для ISFI

Table 3. Factors hindering the development of IVIVC for ISFIs

Факторы Factors	Комментарии Comments	Ссылки References
Сложность воспроизведения микроокружения Difficulty of Reproducing the Microenvironment	Данные ЭПР-спектроскопии убедительно демонстрируют, что процессы фазового разделения, диффузии растворителя и водопоглощения протекают в живых тканях принципиально иначе, чем в стандартных буферных средах. Биологическое микроокружение (интерстициальная жидкость ограниченного объема, механическое давление тканей, локальная воспалительная реакция) создает условия, которые невозможно имитировать простым погружением имплантата в большой объем среды EPR spectroscopy data convincingly demonstrate that the processes of phase separation, solvent diffusion and water absorption occur in living tissues fundamentally differently than in standard buffer media. The biological microenvironment (limited volume of interstitial fluid, tissue mechanical pressure, local inflammatory response) creates conditions that cannot be mimicked by simply immersing the implant in a large volume of medium	[70]
Критическая роль геометрических и массообменных параметров Critical Role of Geometric and Mass Transfer Parameters	Соотношение площади поверхности депо к объему среды и степень водопоглощения являются определяющими атрибутами <i>in-vitro</i> -метода, без биорелевантной настройки которых достижение корреляции невозможно. Традиционные методы (диализ, прямое впрыскивание, стандартные адаптеры) не обеспечивают физиологически релевантных значений этих параметров The ratio of the depot surface area to the medium volume and the degree of water absorption are the defining attributes of the <i>in vitro</i> method, without biorelevant adjustment of which achieving correlation is impossible. Traditional methods (dialysis, direct injection, standard adapters) do not provide physiologically relevant values of these parameters	[68]
Ограниченная применимость известных ранее моделей Limited Applicability of Previously Known Models	Биологическая среда оказывает дифференцированное влияние на различные механизмы деградации полимера, и универсальная модель требует учета более широкого спектра факторов. Даже успешная IVIVC уровня А не смогла предсказать поведение составов с другим соотношением L/G The biological environment has a differentiated effect on various polymer degradation mechanisms, and a universal model requires consideration of a wider range of factors. Even a successful Level A IVIVC could not predict the behavior of formulations with a different L/G ratio	[68]

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

заведомо несостоятельной. Добавление гиалуроновой кислоты, муцинов, альбумина и других биополимеров в среду растворения становится новым стандартом проведения тестов для подобных чувствительных систем доставки лекарств, без чего расхождение между *in-vitro*- и *in-vivo*-данными становится неизбежным.

Первый успех в достижении IVIVC уровня А, которого добилась американская группа ученых в 2024 году, знаменует переход от этапа признания проблемы к этапу ее системного решения. Он убедительно доказывает, что при определенной технической доработке метода лабораторный тест способен служить надежной моделью поведения *ISFI* в живом организме. Дальнейшее развитие этого направления будет способствовать не только углубле-

нию фундаментальных представлений о механизмах высвобождения лекарственных веществ из полимерных матриц, но и решению прикладных задач – сокращению числа исследований на животных, ускорению фармацевтической разработки и повышению качества и безопасности лекарственных препаратов на основе *ISFI*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ подтверждает, что *in-situ*-имплантаты (*ISFI*) являются клинически востребованной, но методологически сложной современной системой доставки лекарств. Главным препятствием для их рутинной фармацевтической разработки остается отсутствие стандартизированных прогностических моделей *in vitro*.

В ходе проведенного литературного обзора на основе систематизации данных сформулированы три требования к валидному *in-vitro*-тесту для ISFI: использование биорелевантной среды, имитирующей микроокружение места имплантации; обеспечение физиологического соотношения поверхности имплантата к объему среды; контроль степени водопоглощения полимерной матрицы как ключевого параметра, определяющего кинетику деградации. Выполнение этих требований, продемонстрированное в работе Wang и соавт. (2024), впервые позволило достичь IVIVC уровня А для данного класса систем.

С практической точки зрения наибольшей прогностической ценностью обладают комбинированные подходы, интегрирующие агарозные модели с методами оптической и ультразвуковой визуализации. Они позволяют не только количественно оценить высвобождение АФС, но и неинвазивно отслеживать структурную эволюцию имплантата. Однако даже эти методы остаются недостаточными для полной замены исследований *in vivo*, если не учитывать специфику биорелевантной среды, определяемую локализацией имплантации.

ЛИТЕРАТУРА

- Сахарова П. С., Бахрушина Е. О., Краснюк И. И. In vitro моделирование для оценки биофармацевтических показателей фазозависимых стоматологических *in situ* имплантатов. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022;24(8):31–35. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-8-31-35>
- Бахрушина Е. О., Демина Н. Б. Имплантаты как таргетные системы доставки лекарственных веществ (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(3):42–49. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-3-42-49>
- Сахарова П. С., Пыжов В. С., Бахрушина Е. О. Поли(*l*-лактид-со-гликолид) и шеллак в разработке фазочувствительных *in situ* имплантатов. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2022;22(4):51–57. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2022.22.4.51-57>
- Kamaly N., Yameen B., Wu J., Farokhzad O. C. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release. *Chemical Reviews*. 2016;116(4):2602–2663. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00346>
- Shafiee K., Bazraei S., Mashak A., Mobedi H. The Impact of Temperature on the Formation, Release Mechanism, and Degradation of PLGA-based In-Situ Forming Implants. *Journal of Polymers and the Environment*. 2024;32(8):3591–3608. <https://doi.org/10.1007/s10924-023-03173-6>
- Wang X., Burgess D. J. Drug release from *in situ* forming implants and advances in release testing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;178:113912. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113912>
- Parent M., Nouvel C., Koerber M., Sapin A., Maincent P., Boudier A. PLGA *in situ* implants formed by phase inversion: Critical physicochemical parameters to modulate drug release. *Journal of Controlled Release*. 2013;172(1):292–304. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.08.024>
- Browne D. C., Kieselmann S. Low-level drug release-rate testing of ocular implants using USP Apparatus 4 dissolution and HPLC end analysis. *Dissolution Technologies*. 2010;17(1):12–14.
- He P., Xu S., Guo Z., Yuan P., Liu Y., Chen Y., Zhang T., Que Y., Hu Y. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of PLGA-based doxorubicin-loaded implants for tumor therapy. *Drug Delivery*. 2022;29(1):478–488. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2032878>
- Tomic I., Vidis-Millward A., Mueller-Zsigmondy M., Cardot J.-M. Setting accelerated dissolution test for PLGA microspheres containing peptide, investigation of critical parameters affecting drug release rate and mechanism. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;505(1–2):42–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.048>
- Zhang Q., Fassihi R. Release rate determination from *in situ* gel forming PLGA implant: a novel 'shape-controlled basket in tube' method. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020;72(8):1038–1048. <https://doi.org/10.1111/jphp.13277>
- Modi S., Anderson B. D. Determination of drug release kinetics from nanoparticles: overcoming pitfalls of the dynamic dialysis method. *Molecular Pharmaceutics*. 2013;10(8):3076–3089. <https://doi.org/10.1021/mp400154a>
- Yuan Z., Gu X. Preparation, characterization, and *in vivo* study of rhein-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for oral delivery. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:2301–2309. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S81320>
- Bohrey S., Chourasiya V., Pandey A. Polymeric nanoparticles containing diazepam: preparation, optimization, characterization, *in-vitro* drug release and release kinetic study. *Nano Convergence*. 2016;3(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40580-016-0061-2>
- Alai M., Lin W. J. Application of nanoparticles for oral delivery of acid-labile lansoprazole in the treatment of gastric ulcer: *in vitro* and *in vivo* evaluations. *International Journal of Nanomedicine*. 2015;10(1):4029–4041. <https://doi.org/10.2147/IJN.S82366>
- Chourasiya V., Bohrey S., Pandey A. Formulation, optimization, characterization and *in-vitro* drug release kinetics of atenolol loaded PLGA nanoparticles using 3³ factorial design for oral delivery. *Materials Discovery*. 2016;5:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.md.2016.12.002>
- Zhou Y., He C., Chen K., Ni J., Cai Y., Guo X., Wu X. Y. A new method for evaluating actual drug release kinetics of nanoparticles inside dialysis devices via numerical deconvolution. *Journal of Controlled Release*. 2016;243:11–20. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.031>
- Xu X., Khan M. A., Burgess D. J. A two-stage reverse dialysis *in vitro* dissolution testing method for passive targeted liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;426(1–2):211–218. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.01.030>
- D'Souza S. S., DeLuca P. P. Methods to assess *in vitro* drug release from injectable polymeric particulate systems. *Pharmaceutical Research*. 2006;23(3):460–474. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-9397-8>
- Weng J., Tong H. H. Y., Chow S. F. *In vitro* release study of the polymeric drug nanoparticles: development and validation of a novel method. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):732. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080732>

21. Wallace S.J., Li J., Nation R.L., Boyd B.J. Drug release from nanomedicines: selection of appropriate encapsulation and release methodology. *Drug Delivery and Translational Research*. 2012;2:284–292. <https://doi.org/10.1007/s13346-012-0064-4>
22. Gu B., Papadimitrakopoulos F., Burgess D.J. PLGA microsphere/PVA hydrogel coatings suppress the foreign body reaction for 6 months. *Journal of Controlled Release*. 2018;289:35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.09.021>
23. Danhier F., Lecouturier N., Vroman B., Jérôme C., Marchand-Brynaert J., Feron O., Préat V. Paclitaxel-loaded PEGylated PLGA-based nanoparticles: in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Controlled Release*. 2009;133(1):11–17. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.09.086>
24. Misra R., Acharya S., Dilnawaz F., Sahoo S.K. Sustained antibacterial activity of doxycycline-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide) and poly(ε-caprolactone) nanoparticles. *Nanomedicine*. 2009;4(5):519–530. <https://doi.org/10.2217/nnm.09.28>
25. O'Donnell A., Moollan A., Baneham S., Ozgul M., Pabari R.M., Cox D., Kirby B.P., Ramtoola Z. Intranasal and intravenous administration of octa-arginine modified poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles facilitates central nervous system delivery of loperamide. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015;67(4):525–536. <https://doi.org/10.1111/jphp.12347>
26. Ruozi B., Belletti D., Sharma H.S., Sharma A., Muresanu D.F., Mössler H., Forni F., Vandelli M.A., Tosi G. PLGA Nanoparticles Loaded Cerebrolysin: Studies on Their Preparation and Investigation of the Effect of Storage and Serum Stability with Reference to Traumatic Brain Injury. *Molecular Neurobiology*. 2015;52(2):899–912. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9235-x>
27. Zlomke C., Barth M., Mäder K. Polymer degradation induced drug precipitation in PLGA implants – Why less is sometimes more. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;139:142–152. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.03.016>
28. Schoubben A., Blasi P., Deluca P.P. Effect of agitation regimen on the in vitro release of leuprolide from poly(lactic-co-glycolic) acid microparticles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;101(3):1212–1220. <https://doi.org/10.1002/jps.23029>
29. Trang T.T.T., Mariatti M., Badrul H.Y., Masakazu K., Nguyen X.T.T., Zuratul A.A.H. Drug release profile study of gentamicin encapsulated poly(lactic acid) microspheres for drug delivery. *Materials Today: Proceedings*. 2019;17:836–845. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.06.370>
30. Do M.P., Neut C., Metz H., Delcourt E., Mäder K., Siepmann J., Siepmann F. In-situ forming composite implants for periodontitis treatment: How the formulation determines system performance. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;486(1–2):38–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.026>
31. Fang Y., Zhang N., Li Q., Chen J., Xiong S., Pan W. Characterizing the release mechanism of donepezil-loaded PLGA microspheres in vitro and in vivo. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;51:430–437. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.029>
32. Lehner E., Trutschel M.-L., Menzel M., Jacobs J., Kunert J., Scheffler J., Binder W.H., Schmelzer C.E.H., Plontke S.K., Liebau A., Mäder K. Enhancing Drug Release from PEG-PLGA Implants: The Role of Hydrophilic Dexamethasone Phosphate in Modulating Release Kinetics and Degradation Behavior. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025;209:107067. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107067>
33. Bakhru S.H., Furtado S., Morello A.P., Mathiowitz E. Oral delivery of proteins by biodegradable nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013;65(6):811–821. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.04.006>
34. Li Z., Mu H., Larsen S.W., Jensen H., Østergaard J. Initial Leuprolide Acetate Release from Poly(D,L-lactide-co-glycolide) in Situ Forming Implants as Studied by Ultraviolet-Visible Imaging. *Molecular Pharmaceutics*. 2020;17(12):4522–4532. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00625>
35. Li Z., Mu H., Weng Larsen S., Jensen H., Østergaard J. An in vitro gel-based system for characterizing and predicting the long-term performance of PLGA in situ forming implants. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;609:121183. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121183>
36. Patel R.B., Solorio L., Wu H., Krupka T., Exner A.A. Effect of injection site on in situ implant formation and drug release in vivo. *Journal of Controlled Release*. 2010;147(3):350–358. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.08.020>
37. Solorio L., Babin B.M., Patel R.B., Mach J., Azar N., Exner A.A. Noninvasive characterization of in situ forming implants using diagnostic ultrasound. *Journal of Controlled Release*. 2010;143(2):183–190. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.01.001>
38. Sun Y., Jensen H., Petersen N.J., Larsen S.W., Østergaard J. Concomitant monitoring of implant formation and drug release of in situ forming poly(lactide-co-glycolide acid) implants in a hydrogel matrix mimicking the subcutis using UV-vis imaging. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018;150:95–106. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.11.065>
39. Bock F., Bøtker J.P., Larsen S.W., Lu X., Østergaard J. Methodological Considerations in Development of UV Imaging for Characterization of Intra-Tumoral Injectables Using cAMP as a Model Substance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3599. <https://doi.org/10.3390/ijms23073599>
40. Manaspon C., Hernandez C., Nittayacharn P., Jeganthan S., Nasongkla N., Exner A.A. Increasing Distribution of Drugs Released from In Situ Forming PLGA Implants Using Therapeutic Ultrasound. *Annals of Biomedical Engineering*. 2017;45(12):2879–2887. <https://doi.org/10.1007/s10439-017-1926-1>
41. Cooke A.F., Dowson D., Wright V. The rheology of synovial fluid and some potential synthetic lubricants for degenerate synovial joints. *Engineering in Medicine*. 1978;7(2):66–72. https://doi.org/10.1243/EMED_JOUR_1978_007_021_02
42. Hlaváček M. The role of synovial fluid filtration by cartilage in lubrication of synovial joints – I. Mixture model of synovial fluid. *Journal of Biomechanics*. 1993;26(10):1145–1150. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(93\)90062-J](https://doi.org/10.1016/0021-9290(93)90062-J)
43. Mazzucco D., McKinley G., Scott R.D., Spector M. Rheology of joint fluid in total knee arthroplasty patients. *Journal of Orthopaedic Research*. 2002;20(6):1157–1163. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00050-5](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00050-5)
44. Radice S., Yao J., Babauta J., Laurent M.P., Wimmer M.A. The effect of hyaluronic acid on the corrosion of an orthopedic CoCrMo-alloy in simulated inflammatory conditions. *Materialia*. 2019;6:100348. <https://doi.org/10.1016/j.mtla.2019.100348>

45. Yan Y., Neville A., Dowson D. Tribo-corrosion properties of CoCrMo alloy in simulated body fluids. *Tribology International*. 2007;40(8):1246–1252.
46. Cooke A. F., Dowson D., Wright V. The influence of the composition of synovial fluid on the friction of artificial joints. *Engineering in Medicine*. 1978;7(2):73–77.
47. Seredin P., Goloshchapov D., Ippolitov Y., Vongsvivut (Pimm) J. Comparative analysis of dentine and gingival fluid molecular composition and protein conformations during development of dentine caries: A pilot study. *Vibrational Spectroscopy*. 2020;108:103058. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2020.103058>
48. Subbarao K. C., Nattuthurai G. S., Sundararajan S. K., Sujith I., Joseph J., Syedshah Y. P. Gingival crevicular fluid: An overview. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2019;11(Suppl 2):S135–S139. https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_56_19
49. Brookes Z. L. S., Belfield L. A., Ashworth A., Casas-Agustench P., Gutteridge I., Needham I., Proudfoot A., Tee S. A. A systematic review of the use of gingival crevicular fluid for the diagnosis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42(12):1075–1086.
50. Bishop P. N. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2000;19(3):323–344. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(99\)00016-6](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(99)00016-6)
51. Del Amo E. M., Urtti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: Clinical predictability and quality of the published data. *Experimental Eye Research*. 2015;137:111–124. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.05.003>
52. Wiig H., Swartz M. A. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiological Reviews*. 2012;92(3):1005–1060. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2011>
53. Mittapelly N., Djehizian A., Telaprolu K. C., McNally K., Putrevu S. K., Arjmandi-Tash O., Polak S., Bois F. Y. Mechanistic model for drug release from PLGA-based biodegradable implants for *in vitro* release testing: development and validation. *ACS Applied Bio Materials*. 2024;7(11):7453–7465. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c01054>
54. Tiffany J. M. The normal tear film. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1994;350:1–9.
55. Van Haeringen N. J. Clinical biochemistry of tears. *Survey of Ophthalmology*. 1981;26(2):84–96. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(81\)90145-4](https://doi.org/10.1016/0039-6257(81)90145-4)
56. Chen G., Hou R., Hao Y., Chen Y., Chen H. Recent advances in ophthalmic implants: a review of materials, fabrication methods, and drug delivery strategies. *Journal of Controlled Release*. 2021;333:202–221.
57. Helmlinger G., Yuan F., Dellian M., Jain R. K. Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors *in vivo*: high-resolution measurements reveal a lack of correlation. *Nature Medicine*. 1997;3(2):177–182. <https://doi.org/10.1038/nm0297-177>
58. Ahmed T. A., Ibrahim H. M., Samy A. M., Kaseem A., Nutan M. T. H., Hussain M. D. Biodegradable injectable *in situ* implants and microparticles for sustained release of montelukast: *in vitro* release, pharmacokinetics, and stability. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(3):772–780. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0101-3>
59. Wang X., Bao Q., Wang R., Kwok O., Maurus K., Wang Y., Qin B., Burgess D. J. *In situ* forming risperidone implants: Effect of PLGA attributes on product performance. *Journal of Controlled Release*. 2023;361:777–791. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.08.029>
60. Mady O. Y., Donia A. A. A new mathematic method for calculation of peppas-sahlin model constants and interpret the results in relation to zero order, Higuchi, Korsmeyer-Peppas models and microcapsule structure image. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015;4:2199–2246.
61. Siepmann J., Peppas N. A. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011;418(1):6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.051>
62. Ramteke K. H., Dighe P. A., Kharat A. R., Patil S. V. Mathematical models of drug dissolution: a review. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. 2014;5(3):388–396.
63. Zhu X., Braatz R. D. A mechanistic model for drug release in PLGA biodegradable stent coatings coupled with polymer degradation and erosion. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2015;103(7):2269–2279. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35357>
64. Jafari M., Kaffashi B. Mathematical kinetic modeling on isoniazid release from Dex-HEMA-PNIPAAm nanogels. *Nanomedicine Research Journal*. 2016;1(2):90–96. <https://doi.org/10.7508/nmrj.2016.02.005>
65. Emami J. *In vitro* – *in vivo* correlation: from theory to applications. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2006;9(2):169–189.
66. Bakhrushina E. O., Sakharova P. S., Konogorova P. D., Pyzhov V. S., Kosenkova S. I., Bardakov A. I., Zubareva I. M., Krasnyuk I. I., Krasnyuk Jr. I. I. Burst Release from *In Situ* Forming PLGA-Based Implants: 12 Effectors and Ways of Correction. *Pharmaceutics*. 2024;16(1):115. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010115>
67. Yang S., Hu M., Liu W., Hou N., Yin K., Shen C., Shang Q. Fabrication of PLGA *in situ* forming implants and study on their correlation of *in vitro* release profiles with *in vivo* performances. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2021;32(8):994–1008. <https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1889857>
68. Wang X., Roy M., Wang R., Kwok O., Wang Y., Wang Y., Qin B., Burgess D. J. Towards *in vitro* – *In vivo* correlation models for *in situ* forming drug implants. *Journal of Controlled Release*. 2024;372:648–660. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.06.058>
69. Liu Q., Zhang H., Zhou G., Xie S., Zou H., Yu Y., Li G., Sun D., Zhang G., Lu Y., Zhong Y. *In vitro* and *in vivo* study of thymosin alpha1 biodegradable *in situ* forming poly(lactide-co-glycolide) implants. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;397(1–2):122–129. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.015>
70. Kempe S., Metz H., Mäder K. Do *in situ* forming PLG/NMP implants behave similar *in vitro* and *in vivo*? A non-invasive and quantitative EPR investigation on the mechanisms of the implant formation process. *Journal of Controlled Release*. 2008;130(3):220–225. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.06.006>

REFERENCES

- Sakharova P. S., Bakhrushina E. O., Krasnyuk I. I. *In vitro* modeling for the evaluation of biopharmaceutical parameters of phase inversion-based dental *in situ* implants. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2022;24(8):31–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-8-31-35>

2. Bakhrushina E. O., Demina N. B. Implants as targeted drug delivery systems (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(3):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-3-42-49>
3. Sakharova P. S., Pyzhov V. S., Bakhrushina E. O. Poly(l-lactide-co-glycolide) and shellac in the development of phase-sensitive *in situ* implants. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2022;22(4):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2022.22.4.51-57>
4. Kamaly N., Yameen B., Wu J., Farokhzad O. C. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release. *Chemical Reviews*. 2016;116(4):2602–2663. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00346>
5. Shafiee K., Bazraei S., Mashak A., Mobedi H. The Impact of Temperature on the Formation, Release Mechanism, and Degradation of PLGA-based In-Situ Forming Implants. *Journal of Polymers and the Environment*. 2024;32(8):3591–3608. <https://doi.org/10.1007/s10924-023-03173-6>
6. Wang X., Burgess D. J. Drug release from *in situ* forming implants and advances in release testing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;178:113912. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113912>
7. Parent M., Nouvel C., Koerber M., Sapin A., Maincent P., Boudier A. PLGA *in situ* implants formed by phase inversion: Critical physicochemical parameters to modulate drug release. *Journal of Controlled Release*. 2013;172(1):292–304. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.08.024>
8. Browne D. C., Kieselmann S. Low-level drug release-rate testing of ocular implants using USP Apparatus 4 dissolution and HPLC end analysis. *Dissolution Technologies*. 2010;17(1):12–14.
9. He P., Xu S., Guo Z., Yuan P., Liu Y., Chen Y., Zhang T., Que Y., Hu Y. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of PLGA-based doxorubicin-loaded implants for tumor therapy. *Drug Delivery*. 2022;29(1):478–488. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2032878>
10. Tomic I., Vidis-Millward A., Mueller-Zsigmondy M., Cardot J.-M. Setting accelerated dissolution test for PLGA microspheres containing peptide, investigation of critical parameters affecting drug release rate and mechanism. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;505(1–2):42–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.048>
11. Zhang Q., Fassihi R. Release rate determination from *in situ* gel forming PLGA implant: a novel 'shape-controlled basket in tube' method. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020;72(8):1038–1048. <https://doi.org/10.1111/jphp.13277>
12. Modi S., Anderson B. D. Determination of drug release kinetics from nanoparticles: overcoming pitfalls of the dynamic dialysis method. *Molecular Pharmaceutics*. 2013;10(8):3076–3089. <https://doi.org/10.1021/mp400154a>
13. Yuan Z., Gu X. Preparation, characterization, and *in vivo* study of rhein-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for oral delivery. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:2301–2309. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S81320>
14. Bohrey S., Chourasiya V., Pandey A. Polymeric nanoparticles containing diazepam: preparation, optimization, characterization, *in-vitro* drug release and release kinetic study. *Nano Convergence*. 2016;3(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40580-016-0061-2>
15. Alai M., Lin W. J. Application of nanoparticles for oral delivery of acid-labile lansoprazole in the treatment of gastric ulcer: *in vitro* and *in vivo* evaluations. *International Journal of Nanomedicine*. 2015;10(1):4029–4041. <https://doi.org/10.2147/IJN.S82366>
16. Chourasiya V., Bohrey S., Pandey A. Formulation, optimization, characterization and *in-vitro* drug release kinetics of atenolol loaded PLGA nanoparticles using 3³ factorial design for oral delivery. *Materials Discovery*. 2016;5:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.md.2016.12.002>
17. Zhou Y., He C., Chen K., Ni J., Cai Y., Guo X., Wu X. Y. A new method for evaluating actual drug release kinetics of nanoparticles inside dialysis devices via numerical deconvolution. *Journal of Controlled Release*. 2016;243:11–20. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.031>
18. Xu X., Khan M. A., Burgess D. J. A two-stage reverse dialysis *in vitro* dissolution testing method for passive targeted liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;426(1–2):211–218. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.01.030>
19. D'Souza S. S., DeLuca P. P. Methods to assess *in vitro* drug release from injectable polymeric particulate systems. *Pharmaceutical Research*. 2006;23(3):460–474. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-9397-8>
20. Weng J., Tong H. H. Y., Chow S. F. *In vitro* release study of the polymeric drug nanoparticles: development and validation of a novel method. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):732. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080732>
21. Wallace S. J., Li J., Nation R. L., Boyd B. J. Drug release from nanomedicines: selection of appropriate encapsulation and release methodology. *Drug Delivery and Translational Research*. 2012;2:284–292. <https://doi.org/10.1007/s13346-012-0064-4>
22. Gu B., Papadimitrakopoulos F., Burgess D. J. PLGA microsphere/PVA hydrogel coatings suppress the foreign body reaction for 6 months. *Journal of Controlled Release*. 2018;289:35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.09.021>
23. Danhier F., Lecouturier N., Vroman B., Jérôme C., Marchand-Brynaert J., Feron O., Préat V. Paclitaxel-loaded PEGylated PLGA-based nanoparticles: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Journal of Controlled Release*. 2009;133(1):11–17. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.09.086>
24. Misra R., Acharya S., Dilnawaz F., Sahoo S. K. Sustained antibacterial activity of doxycycline-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide) and poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles. *Nanomedicine*. 2009;4(5):519–530. <https://doi.org/10.2217/nnm.09.28>
25. O'Donnell A., Moollan A., Baneham S., Ozgul M., Pabari R. M., Cox D., Kirby B. P., Ramtoola Z. Intranasal and intravenous administration of octa-arginine modified poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles facilitates central nervous system delivery of loperamide. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015;67(4):525–536. <https://doi.org/10.1111/jphp.12347>
26. Ruozzi B., Belletti D., Sharma H. S., Sharma A., Muresanu D. F., Mössler H., Forni F., Vandelli M. A., Tosi G. PLGA Nanoparticles Loaded Cerebrolysin: Studies on Their Preparation and Investigation of the Effect of Storage and Serum Stability with Reference to Traumatic Brain Injury. *Molecular Neurobiology*. 2015;52(2):899–912. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9235-x>

27. Zlomke C., Barth M., Mäder K. Polymer degradation induced drug precipitation in PLGA implants – Why less is sometimes more. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;139:142–152. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.03.016>
28. Schoubben A., Blasi P., Deluca P.P. Effect of agitation regimen on the in vitro release of leuprolide from poly(lactic-co-glycolic) acid microparticles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;101(3):1212–1220. <https://doi.org/10.1002/jps.23029>
29. Trang T.T.T., Mariatti M., Badrul H.Y., Masakazu K., Nguyen X.T.T., Zuratul A.A.H. Drug release profile study of gentamicin encapsulated poly(lactic acid) microspheres for drug delivery. *Materials Today: Proceedings*. 2019;17:836–845. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.06.370>
30. Do M.P., Neut C., Metz H., Delcourt E., Mäder K., Siepmann J., Siepmann F. In-situ forming composite implants for periodontitis treatment: How the formulation determines system performance. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;486(1–2):38–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.026>
31. Fang Y., Zhang N., Li Q., Chen J., Xiong S., Pan W. Characterizing the release mechanism of donepezil-loaded PLGA microspheres in vitro and in vivo. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;51:430–437. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.029>
32. Lehner E., Trutschel M.-L., Menzel M., Jacobs J., Kunert J., Scheffler J., Binder W.H., Schmelzer C.E.H., Plontke S.K., Liebau A., Mäder K. Enhancing Drug Release from PEG-PLGA Implants: The Role of Hydrophilic Dexamethasone Phosphate in Modulating Release Kinetics and Degradation Behavior. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025;209:107067. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107067>
33. Bakhru S.H., Furtado S., Morello A.P., Mathiowitz E. Oral delivery of proteins by biodegradable nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013;65(6):811–821. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.04.006>
34. Li Z., Mu H., Larsen S.W., Jensen H., Østergaard J. Initial Leuprolide Acetate Release from Poly(D,L-lactide-co-glycolide) in Situ Forming Implants as Studied by Ultraviolet-Visible Imaging. *Molecular Pharmaceutics*. 2020;17(12):4522–4532. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00625>
35. Li Z., Mu H., Weng Larsen S., Jensen H., Østergaard J. An in vitro gel-based system for characterizing and predicting the long-term performance of PLGA in situ forming implants. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;609:121183. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121183>
36. Patel R.B., Solorio L., Wu H., Krupka T., Exner A.A. Effect of injection site on in situ implant formation and drug release in vivo. *Journal of Controlled Release*. 2010;147(3):350–358. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.08.020>
37. Solorio L., Babin B.M., Patel R.B., Mach J., Azar N., Exner A.A. Noninvasive characterization of in situ forming implants using diagnostic ultrasound. *Journal of Controlled Release*. 2010;143(2):183–190. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.01.001>
38. Sun Y., Jensen H., Petersen N.J., Larsen S.W., Østergaard J. Concomitant monitoring of implant formation and drug release of in situ forming poly(lactide-co-glycolide acid) implants in a hydrogel matrix mimicking the subcutis using UV-vis imaging. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018;150:95–106. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.11.065>
39. Bock F., Bøtker J.P., Larsen S.W., Lu X., Østergaard J. Methodological Considerations in Development of UV Imaging for Characterization of Intra-Tumoral Injectables Using cAMP as a Model Substance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3599. <https://doi.org/10.3390/ijms23073599>
40. Manaspon C., Hernandez C., Nittayacharn P., Jegathan S., Nasongkla N., Exner A.A. Increasing Distribution of Drugs Released from In Situ Forming PLGA Implants Using Therapeutic Ultrasound. *Annals of Biomedical Engineering*. 2017;45(12):2879–2887. <https://doi.org/10.1007/s10439-017-1926-1>
41. Cooke A.F., Dowson D., Wright V. The rheology of synovial fluid and some potential synthetic lubricants for degenerate synovial joints. *Engineering in Medicine*. 1978;7(2):66–72. https://doi.org/10.1243/EMED_JOUR_1978_007_021_02
42. Hlaváček M. The role of synovial fluid filtration by cartilage in lubrication of synovial joints – I. Mixture model of synovial fluid. *Journal of Biomechanics*. 1993;26(10):1145–1150. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(93\)90062-J](https://doi.org/10.1016/0021-9290(93)90062-J)
43. Mazzucco D., McKinley G., Scott R.D., Spector M. Rheology of joint fluid in total knee arthroplasty patients. *Journal of Orthopaedic Research*. 2002;20(6):1157–1163. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00050-5](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00050-5)
44. Radice S., Yao J., Babauta J., Laurent M.P., Wimmer M.A. The effect of hyaluronic acid on the corrosion of an orthopedic CoCrMo-alloy in simulated inflammatory conditions. *Materialia*. 2019;6:100348. <https://doi.org/10.1016/j.mtla.2019.100348>
45. Yan Y., Neville A., Dowson D. Tribo-corrosion properties of CoCrMo alloy in simulated body fluids. *Tribology International*. 2007;40(8):1246–1252.
46. Cooke A.F., Dowson D., Wright V. The influence of the composition of synovial fluid on the friction of artificial joints. *Engineering in Medicine*. 1978;7(2):73–77.
47. Seredin P., Goloshchapov D., Ippolitov Y., Vongsvivut (Pimm) J. Comparative analysis of dentine and gingival fluid molecular composition and protein conformations during development of dentine caries: A pilot study. *Vibrational Spectroscopy*. 2020;108:103058. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2020.103058>
48. Subbarao K.C., Nattuthurai G.S., Sundararajan S.K., Sujith I., Joseph J., Syedshah Y.P. Gingival crevicular fluid: An overview. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2019;11(Suppl 2):S135–S139. https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_56_19
49. Brookes Z.L.S., Belfield L.A., Ashworth A., Casas-Agustench P., Gutteridge I., Needham I., Proudfoot A., Tee S.A. A systematic review of the use of gingival crevicular fluid for the diagnosis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42(12):1075–1086.
50. Bishop P.N. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2000;19(3):323–344. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(99\)00016-6](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(99)00016-6)
51. Del Amo E.M., Urtti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: Clinical predictability and quality of the published data. *Experimental Eye Research*. 2015;137:111–124. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.05.003>
52. Wiig H., Swartz M.A. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiological Reviews*. 2012;92(3):1005–1060. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2011>

53. Mittapelly N., Djehizian A., Telaprolu K. C., McNally K., Putrevu S. K., Arjmandi-Tash O., Polak S., Bois F. Y. Mechanistic model for drug release from PLGA-based biodegradable implants for *in vitro* release testing: development and validation. *ACS Applied Bio Materials*. 2024;7(11):7453–7465. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c01054>
54. Tiffany J. M. The normal tear film. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1994;350:1–9.
55. Van Haeringen N. J. Clinical biochemistry of tears. *Survey of Ophthalmology*. 1981;26(2):84–96. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(81\)90145-4](https://doi.org/10.1016/0039-6257(81)90145-4)
56. Chen G., Hou R., Hao Y., Chen Y., Chen H. Recent advances in ophthalmic implants: a review of materials, fabrication methods, and drug delivery strategies. *Journal of Controlled Release*. 2021;333:202–221.
57. Helmlinger G., Yuan F., Dellian M., Jain R. K. Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors *in vivo*: high-resolution measurements reveal a lack of correlation. *Nature Medicine*. 1997;3(2):177–182. <https://doi.org/10.1038/nm0297-177>
58. Ahmed T. A., Ibrahim H. M., Samy A. M., Kaseem A., Nutan M. T. H., Hussain M. D. Biodegradable injectable *in situ* implants and microparticles for sustained release of montelukast: *in vitro* release, pharmacokinetics, and stability. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(3):772–780. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0101-3>
59. Wang X., Bao Q., Wang R., Kwok O., Maurus K., Wang Y., Qin B., Burgess D. J. *In situ* forming risperidone implants: Effect of PLGA attributes on product performance. *Journal of Controlled Release*. 2023;361:777–791. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.08.029>
60. Mady O. Y., Donia A. A. A new mathematic method for calculation of peppas-sahlin model constants and interpret the results in relation to zero order, Higuchi, korsmeyer-peppas models and microcapsule structure image. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015;4:2199–2246.
61. Siepmann J., Peppas N. A. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011;418(1):6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.051>
62. Ramteke K. H., Dighe P. A., Kharat A. R., Patil S. V. Mathematical models of drug dissolution: a review. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. 2014;5(3):388–396.
63. Zhu X., Braatz R. D. A mechanistic model for drug release in PLGA biodegradable stent coatings coupled with polymer degradation and erosion. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2015;103(7):2269–2279. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35357>
64. Jafari M., Kaffashi B. Mathematical kinetic modeling on isoniazid release from Dex-HEMA-PNIPAAm nanogels. *Nanomedicine Research Journal*. 2016;1(2):90–96. <https://doi.org/10.7508/nmrj.2016.02.005>
65. Emami J. *In vitro* – *in vivo* correlation: from theory to applications. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2006;9(2):169–189.
66. Bakhrushina E. O., Sakharova P. S., Konogorova P. D., Pyzhov V. S., Kosenkova S. I., Bardakov A. I., Zubareva I. M., Krasnyuk I. I., Krasnyuk Jr. I. I. Burst Release from *In Situ* Forming PLGA-Based Implants: 12 Effectors and Ways of Correction. *Pharmaceutics*. 2024;16(1):115. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010115>
67. Yang S., Hu M., Liu W., Hou N., Yin K., Shen C., Shang Q. Fabrication of PLGA *in situ* forming implants and study on their correlation of *in vitro* release profiles with *in vivo* performances. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2021;32(8):994–1008. <https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1889857>
68. Wang X., Roy M., Wang R., Kwok O., Wang Y., Wang Y., Qin B., Burgess D. J. Towards *in vitro* – *In vivo* correlation models for *in situ* forming drug implants. *Journal of Controlled Release*. 2024;372:648–660. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.06.058>
69. Liu Q., Zhang H., Zhou G., Xie S., Zou H., Yu Y., Li G., Sun D., Zhang G., Lu Y., Zhong Y. *In vitro* and *in vivo* study of thymosin alpha1 biodegradable *in situ* forming poly(lactide-co-glycolide) implants. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;397(1–2):122–129. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.015>
70. Kempe S., Metz H., Mäder K. Do *in situ* forming PLG/NMP implants behave similar *in vitro* and *in vivo*? A non-invasive and quantitative EPR investigation on the mechanisms of the implant formation process. *Journal of Controlled Release*. 2008;130(3):220–225. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.06.006>