



Технология OROS как инженерный подход к контролируемому высвобождению лекарственных веществ (обзор)

М. Ю. Гадаев¹ , А. Л. Марченко¹ , М. С. Панов^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Институт химии, кафедра лазерной химии и лазерного материаловедения. 198504, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Петергоф, Университетский проспект, д. 26

✉ **Контактное лицо:** Гадаев Муртузали Юнусович. **E-mail:** gadayev.mpharmchem@gmail.com

Резюме

Введение. Разработка пероральных лекарственных форм с контролируемым высвобождением остается одним из значимых направлений современной фармацевтической технологии. Такие системы позволяют уменьшать колебания концентрации лекарственного вещества в плазме крови, снижать частоту приема и повышать удобство длительной терапии. Среди платформ модифицированного высвобождения особое место занимают осмотические системы доставки, в которых высвобождение активного фармацевтического ингредиента (АФИ) определяется не только его физико-химическими свойствами, но и заранее заданными конструктивными параметрами лекарственной формы. К таким параметрам относятся состав ядра, величина осмотического градиента, свойства полупроницаемой мембраны, наличие и размер выходного отверстия, характеристики выталкивающего слоя и т.д.

Текст. Целью настоящего обзора является анализ технологии OROS как инженерной платформы контролируемого высвобождения с рассмотрением основных конструктивных типов осмотических систем, механизмов их функционирования, критических факторов разработки и технологических ограничений.

Заключение. Анализ литературных и патентных данных показывает, что OROS остается актуальным направлением разработки лекарственных форм с модифицированным высвобождением благодаря возможности программируемого и воспроизводимого высвобождения лекарственного вещества. Наибольшее практическое значение имеют такие платформы, как элементарный осмотический насос, двухслойная осмотическая система и осмотическая система с контролируемой пористостью, поскольку эти системы позволяют решать разные технологические задачи: доставку растворимых веществ, высвобождение малорастворимых активных фармацевтических ингредиентов и формирование микропористого пути высвобождения без отдельной стадии лазерной перфорации. Вместе с тем OROS-системы требуют точного фармацевтического дизайна, контроля критических параметров качества и специализированного оборудования, что ограничивает их широкое внедрение, но сохраняет высокий интерес к данной технологии при создании современных препаратов пролонгированного действия.

Ключевые слова: осмотические системы доставки, пероральные лекарственные формы, полупроницаемая мембрана, осмотическое давление, порообразователи, выходное отверстие, контролируемое высвобождение, фармацевтическая разработка

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

Вклад авторов. М. Ю. Гадаев выполнил поиск и анализ литературных и патентных источников, подготовил основной текст рукописи, таблицы и иллюстративные материалы. А. Л. Марченко сформулировал общую концепцию статьи, участвовал в научном редактировании текста, уточнении фармацевтических и технологических аспектов обзора. М. С. Панов участвовал в описании и интерпретации раздела, посвященного лазерной микроперфорации оболочки, а также в уточнении технических параметров формирования выходного отверстия. Авторы совместно обсудили структуру статьи, содержание основных разделов и окончательную редакцию рукописи.

© Гадаев М. Ю., Марченко А. Л., Панов М. С., 2026

© Издатель ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», 2026

© Gadaev M. Yu., Marchenko A. L., Panov M. S., 2026

© Publisher LLC "Center of Pharmaceutical Analytics", 2026

Для цитирования: Гадаев М. Ю., Марченко А. Л., Панов М. С. Технология OROS как инженерный подход к контролируемому высвобождению лекарственных веществ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(3):119–133. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2402>

Поступила в редакцию: 15.06.2026

Поступила после рецензирования: 22.07.2026

Принята к публикации: 21.08.2026

OROS technology as an engineering approach to controlled drug release (review)

Murtuzali Yu. Gadaev¹ , Alexei L. Marchenko¹ , Maxim S. Panov^{1,2} 

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). 14A, Professora Popova str., Aptekarsky Ostrov Municipal Okrug, Saint Petersburg, 197022, Russia

² Saint Petersburg State University, Institute of Chemistry, Department of Laser Chemistry and Laser Materials Science. 26, Universitetskii prospekt, Petergof, Saint Petersburg, 198504, Russia

✉ **Corresponding author:** Murtuzali Yu. Gadaev. **E-mail:** gadayev.mpharmchem@gmail.com

Abstract

Introduction. The development of oral dosage forms with controlled release remains an important area of modern pharmaceutical technology. Such systems can reduce fluctuations in plasma drug concentration, decrease dosing frequency, and improve the convenience of long-term therapy. Among modified-release platforms, osmotic drug delivery systems are of particular interest because the release of an active pharmaceutical ingredient is governed not only by its physicochemical properties but also by predefined engineering parameters of the dosage form. These parameters include the core composition, osmotic gradient, semipermeable membrane properties, the presence and size of the delivery orifice, and the characteristics of the push layer, etc.

Text. This review aims to analyze OROS technology as an engineering platform for controlled drug release, with consideration of the main structural types of osmotic systems, their mechanisms of action, critical formulation factors, and technological limitations.

Conclusion. The analysis of literature and patent data shows that OROS remains a relevant approach to the development of modified-release dosage forms owing to its ability to provide programmable and reproducible drug release. The elementary osmotic pump, push-pull osmotic pump and controlled-porosity osmotic pump are of the greatest practical importance, as these systems address different technological tasks: delivery of soluble drugs, release of poorly soluble active pharmaceutical ingredients, and formation of a microporous release pathway without a separate laser-drilling step. At the same time, OROS systems require careful pharmaceutical design, control of critical quality attributes, and specialized manufacturing equipment. These factors limit their widespread implementation but maintain strong interest in this technology for the development of modern prolonged-release oral drug products.

Keywords: osmotic drug delivery systems, oral dosage forms, semipermeable membrane, osmotic pressure, controlled delivery, pore-forming agents, delivery orifice, pharmaceutical development

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. Murtuzali Yu. Gadaev performed the literature and patent search, analyzed the collected data, and prepared the main text of the manuscript, tables, and illustrative materials. Alexei L. Marchenko developed the overall concept of the article, contributed to scientific editing, and refined the pharmaceutical and technological aspects of the review. Maxim S. Panov contributed to the description and interpretation of the section on laser microperforation of the coating and clarified the technical parameters of delivery-orifice formation. The authors jointly discussed the structure of the article, the content of the main sections, and the final version of the manuscript.

For citation: Gadaev M. Yu., Marchenko A. L., Panov M. S. OROS technology as an engineering approach to controlled drug release. *Drug development & registration*. 2026;15(3):119–133. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2402>

Received: 15.06.2026

Revised: 22.07.2026

Accepted: 21.08.2026

ВВЕДЕНИЕ

Разработка пероральных лекарственных форм с контролируемым высвобождением является одним из ключевых направлений при реализации инженерного подхода в современной фармацевтической технологии. Несмотря на широкое применение традиционных таблеток немедленного высвобождения, их использование во многих случаях сопровождается существенными колебаниями концентрации лекарственного вещества в плазме крови, необходимостью многократного приема и повышением вероятности развития дозозависимых побочных эффектов (рисунок 1) [1, 2]. Подобные недостатки особенно значимы при длительной фармакотерапии хронических заболеваний, требующих поддержания стабильной терапевтической концентрации действующего вещества в системном кровотоке [3].

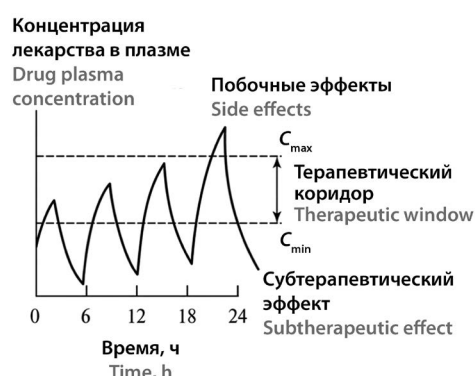


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Схематическое изображение кривых «концентрация – время» для ЛФ с обычным высвобождением при приеме 4 раза в сутки.

$C_{\max}$ – максимальная терапевтическая концентрация;
 $C_{\min}$ – минимальная терапевтическая концентрация

Figure 1. Schematic representation of concentration – time curves for a conventional-release dosage form administered four times daily.

$C_{\max}$ – maximum therapeutic concentration; $C_{\min}$ – minimum therapeutic concentration

С целью преодоления указанных ограничений были разработаны различные платформы пролонгированного высвобождения, включая матричные и резервуарные системы доставки лекарственных веществ [4]. Однако скорость высвобождения лекарственного вещества из подобных форм зачастую определяется физиологическими параметрами желудочно-кишечного тракта, такими как pH среды, интенсивность перистальтики и прием пищи [5]. Для гидрофильных матричных систем дополнительное значение имеют процессы набухания, эрозии и диффузии,

что может приводить к изменчивости профиля высвобождения [6].

На фоне развития технологий контролируемого высвобождения особый интерес представляют осмотические системы доставки лекарственных веществ, в которых движущей силой высвобождения является осмотическое давление [7]. Принцип работы подобных платформ основан на проникновении воды через полупроницаемую мембрану внутрь лекарственной формы с последующим созданием внутреннего давления, обеспечивающего контролируемое высвобождение лекарственного вещества через специальное отверстие [8]. В отличие от традиционных систем доставки, осмотические платформы не зависят от физиологических условий желудочно-кишечного тракта, что позволяет обеспечить более воспроизводимый профиль высвобождения [9]. На примере оксibuтина (рисунок 2) [9] можно увидеть разницу в фармакокинетических профилях после его приема в виде ЛФ с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением на основе осмотической системы доставки.

Наиболее значительное развитие осмотические системы получили после создания платформы OROS (Osmotic-controlled Release Oral delivery System), разработанной компанией ALZA Corporation. Одной из первых подобных конструкций стал элементарный осмотический насос (elementary osmotic pump (EOP)), предложенный Theeuwes в 1974 году¹. Несмотря на эффективность EOP для доставки хорошо растворимых соединений, применение данной платформы для веществ с низкой растворимостью было ограничено [11].

Дальнейшее развитие технологии привело к созданию двухслойной осмотической системы – push-pull osmotic pump (PPOP), включающей дополнительный набухающий слой, обеспечивающий механическое вытеснение суспензии лекарственного вещества². Появление данной конструкции существенно расширило возможности осмотической доставки, включая применение препаратов с низкой растворимостью в воде. Следующим этапом развития OROS-технологии стала осмотическая система с контролируемой пористостью (controlled porosity osmotic pump (CPOP))³, в которой высвобождение лекарственного вещества осуществляется через микропористую мембрану, формирующуюся *in situ* в результате вымывания поро-

¹Theeuwes F., Higuchi T. Osmatic dispensing device for releasing beneficial agent. United States patent US3845770A. 05.11.1974. Available at: <https://patents.google.com/patent/US3845770A/en> Accessed: 19.07.2026.

²Cortese R., Theeuwes F. Osmotic device with hydrogel driving member. United States patent US4327725A. 04.05.1982. Available at: <https://patents.google.com/patent/US4327725A/en> Accessed: 19.07.2026.

³Zentner G. M., Rork G. S., Himmelstein K. J. Controlled porosity osmotic pump. United States patent US4968507A. 06.11.1990. Available at: <https://patents.google.com/patent/US4968507A/en> Accessed: 19.07.2026.

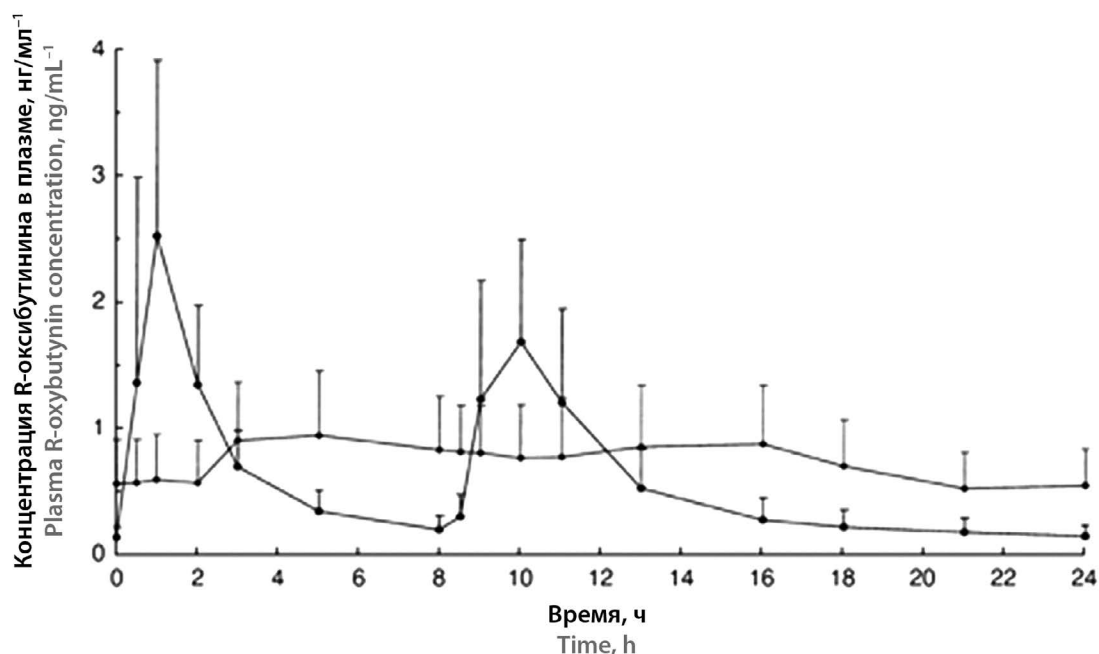


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 2. Средняя установившаяся концентрация R-оксибутина в плазме крови в зависимости от времени после перорального приема рацемического оксибутина в препаратах Оху-XL (оксибутинин с контролируемым высвобождением по технологии OROS) (♦) и IR-Оху (оксибутинин с немедленным высвобождением) (●)

Figure 2. Mean steady state plasma R-oxybutynin concentration-time profile after oral administration of the Oxy-XL (oxybutynin with OROS controlled-release technology) (♦) and IR-Oxy (immediate-release oxybutynin) (●) formulations of racemic oxybutynin

образующих компонентов [9]. Использование CPOP позволило отказаться от стадии лазерного формирования отверстия и упростить технологический процесс производства.

В настоящее время OROS-системы оцениваются как одни из наиболее технологичных платформ пероральной доставки лекарственных веществ с контролируемым высвобождением [7]. Вместе с тем высокая сложность производства, необходимость точного контроля свойств полупроницаемой мембраны и использование специализированного оборудования продолжают ограничивать широкое распространение данной технологии [22].

Целью настоящего обзора является анализ основных платформ OROS-технологии – EOP, PPOP и CPOP, а также рассмотрение их конструктивных особенностей, механизмов функционирования, преимуществ и ограничений в современной пероральной доставке лекарственных веществ.

Эволюция осмотических систем доставки лекарственных веществ

Технология осмотической доставки лекарственных веществ основана на использовании полупроницаемой мембраны, обеспечивающей контролируемое

поступление воды внутрь лекарственной формы с последующим созданием осмотического давления, необходимого для высвобождения действующего вещества [1]. В отличие от традиционных диффузионных систем, скорость высвобождения в осмотических системах определяется преимущественно физико-химическими параметрами самой системы, включая проницаемость мембраны, величину осмотического градиента, характеристики ядра таблетки и свойства выходного отверстия [8]. Использование подобного подхода позволило создать лекарственные формы, обеспечивающие длительное и воспроизводимое высвобождение АФИ с кинетикой, близкой к нулевому порядку [12].

Развитие осмотических систем происходило последовательно – от сложных многокамерных конструкций к более компактным и технологичным пероральным платформам. Первые осмотические устройства представляли собой имплантируемые системы (Rose-Nelson pump, Higuchi-Leeper pump, Higuchi-Theeuwes pump), содержащие отдельные камеры с водой и лекарственным веществом, разделенные эластичными мембранами. Дальнейшее развитие технологии было направлено на упрощение конструкции, повышение

воспроизводимости профиля высвобождения и расширение спектра АФИ, пригодных для осмотической доставки.

В литературе отсутствует единая универсальная классификация осмотических систем. Известно, что современные пероральные осмотические системы включают несколько основных платформ, различающихся конструкцией, механизмом высвобождения и технологическими особенностями. В настоящей статье приведена классификация на основе данных из [3, 13–17] (таблица 1).

Наибольшее практическое распространение среди перечисленных платформ получили системы EOP, PPOP и CPOP, поскольку именно они стали основой большинства коммерчески реализованных OROS-препаратов [17]. Разработка данных платформ происходила последовательно, при этом каждая новая систе-

ма создавалась для устранения технологических ограничений предыдущей конструкции.

Первой полноценной пероральной осмотической системой стал элементарный осмотический насос (EOP), разработанный Felix Theeuwes в середине 1970-х годов (рисунок 3, А). Конструкция EOP включает таблетированное ядро, содержащее АФИ и осмотически активные компоненты, покрытое полупроницаемой мембраной с микроотверстием, сформированным с помощью лазерного воздействия. После проникновения воды внутрь системы происходит образование насыщенного раствора лекарственного вещества, который высвобождается через отверстие под действием возникающего осмотического давления. Использование EOP позволило впервые реализовать контролируемое высвобождение препарата с кинетикой, близкой к нулевому порядку [7].

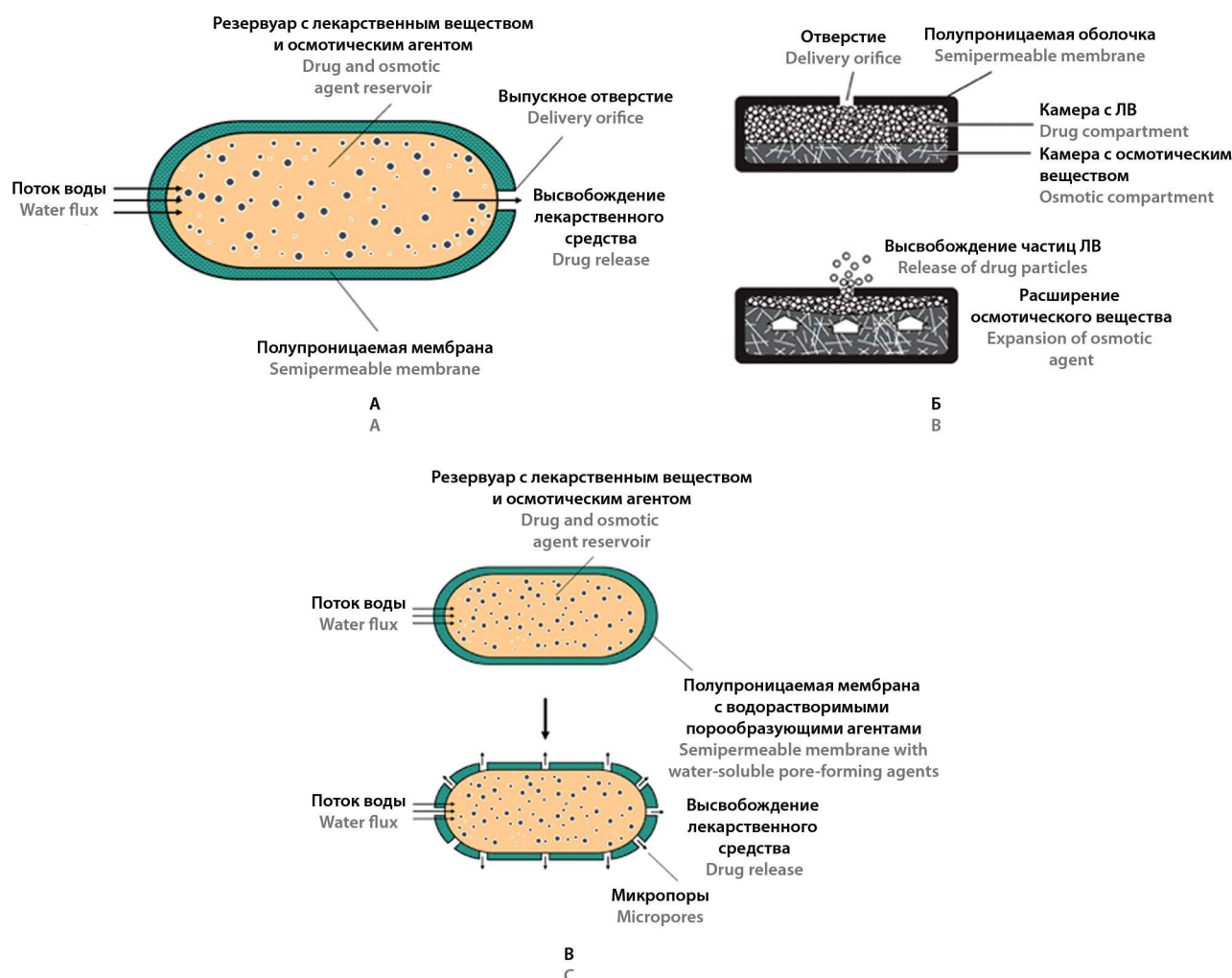


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 3. Схематические изображения EOP (А), PPOP (Б), CPOP (В) [2, 19]
Figure 3. Schematic diagrams of EOP (A), PPOP (B), CPOP (C)

Таблица 1. Классификация пероральных осмотических систем доставки лекарственных веществ
Table 1. Classification of oral osmotic drug delivery systems

Тип системы System type	Конструктивные особенности Structural characteristics	Механизм высвобождения Release mechanism	Основные ограничения Main limitations
Elementary osmotic pump (EOP)	Однокамерное таблетированное ядро, содержащее АФИ и осмотически активные вещества; полупроницаемая мембрана с выходным отверстием Single-core tablet containing an API and osmotic agents; semipermeable membrane with a delivery orifice	Поступление воды через мембрану, растворение АФИ и осмотическое вытеснение раствора через отверстие Water influx through the membrane, API dissolution, and osmotic pumping of the drug solution through the orifice	Ограниченная применимость для малорастворимых АФИ; необходимость формирования выходного отверстия Limited applicability to poorly soluble APIs; delivery orifice formation is required
Push-pull osmotic pump (PPOP)	Двухслойная таблетка, состоящая из лекарственного слоя и выталкивающего слоя; полупроницаемая мембрана с отверстием со стороны лекарственного слоя Bilayer tablet consisting of a drug layer and an expandable push layer; semipermeable membrane with an orifice on the drug-layer side	Гидратация лекарственного слоя и набухание выталкивающего слоя с последующим вытеснением раствора или суспензии АФИ через отверстие Hydration of the drug layer and swelling of the push layer, followed by extrusion of the API solution or suspension through the orifice	Более сложное производство; необходимость формирования выходного отверстия; риск закупоривания отверстия More complex manufacturing; delivery orifice formation is required; risk of orifice clogging
Controlled-porosity osmotic pump (CPOP)	Ядро с АФИ и осмотически активными веществами; полупроницаемая мембрана с водорастворимыми порообразователями Core containing an API and osmotic agents; semipermeable membrane containing water-soluble pore-forming agents	Вымывание порообразователей с образованием микропористой мембраны <i>in situ</i> ; высвобождение через сформированные поры Leaching of pore-forming agents with <i>in situ</i> formation of a microporous membrane; drug release through the formed pores	Необходим строгий контроль состава и пористости мембраны Strict control of membrane composition and porosity is required
Sandwiched osmotic systems	Трехслойная система: центральный выталкивающий слой расположен между двумя лекарственными слоями; отверстия с двух сторон таблетки Trilayer system with a central push layer positioned between two drug layers; delivery orifices on both sides of the tablet	Центральный выталкивающий слой набухает и оказывает давление в двух направлениях, обеспечивая высвобождение из обоих лекарственных слоев The central push layer swells and generates pressure in two directions, enabling release from both drug layers	Высокая конструктивная сложность; необходимость точного совмещения слоев и отверстий High structural complexity; precise alignment of layers and orifices is required
L-OROS	Осмотическая система для жидкой лекарственной композиции; включает жидкий лекарственный слой, барьерный слой, осмотический слой и полупроницаемую мембрану с выходным отверстием Osmotic system for liquid drug formulations; includes a liquid drug layer, barrier layer, osmotic layer, and semipermeable membrane with a delivery orifice	Поступление воды активирует осмотический слой, который расширяется и вытесняет жидкую лекарственную композицию через отверстие Water influx activates the osmotic layer, which expands and pushes the liquid drug formulation through the orifice	Сложная конструкция; высокие требования к стабильности жидкой композиции и герметичности системы Complex design; high requirements for liquid-formulation stability and system sealing

Окончание таблицы 1

Тип системы System type	Конструктивные особенности Structural characteristics	Механизм высвобождения Release mechanism	Основные ограничения Main limitations
Push-stick osmotic pump (PSOP)	Осмотическая система включает полупроницаемую мембрану, выходное отверстие, лекарственный слой, выталкивающий слой и слой, облегчающий продвижение лекарственной массы Osmotic system includes a semipermeable membrane, a delivery orifice, a drug layer, a push layer, and a layer that facilitates movement of the drug mass	Вода поступает через мембрану, выталкивающий слой набухает и продвигает лекарственную массу к выходному отверстию. Препарат высвобождается преимущественно как эродируемый твердый или высоковязкий слой; начальное быстрое высвобождение может обеспечиваться без отдельного покрытия немедленного высвобождения Water enters through the membrane, the push layer swells, and the drug mass is advanced toward the delivery orifice. The drug is mainly released as an erodible solid or highly viscous layer; initial burst release may occur without a separate immediate-release coating	Сложная конструкция и технология производства; необходим контроль выходного отверстия, эрозии лекарственного слоя, набухания выталкивающего слоя и остаточного содержания АФИ Complex design and manufacturing process; control of the delivery orifice, drug-layer erosion, push-layer swelling, and residual API content is required

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Несмотря на конструктивную простоту и воспроизводимость профиля высвобождения, применение EOP было ограничено преимущественно хорошо растворимыми АФИ [1, 18]. Для плохо растворимых субстанций скорость растворения вещества внутри ядра становилась лимитирующим этапом процесса высвобождения. Для преодоления данного ограничения была разработана система PPOP, впервые описанная в работе R. Cortese, F. Theeuwes.

PPOP представлял собой двухслойную осмотическую систему (рисунок 3, Б), состоящую из лекарственного слоя и выталкивающего слоя, содержащего высокомолекулярные гидрофильные полимеры [20]. После поступления воды через полупроницаемую мембрану происходит постепенное набухание выталкивающего слоя и создается механическое давление на лекарственный слой, обеспечивая высвобождение АФИ в виде суспензии или вязкой дисперсии [21]. Использование подобной конструкции позволило существенно расширить спектр лекарственных субстанций, пригодных для осмотической доставки, включая соединения с низкой растворимостью в воде [22].

Дальнейшее развитие осмотических платформ было связано с необходимостью упрощения технологии производства. Одним из наиболее сложных этапов производства EOP и PPOP являлось лазерное формирование выходного отверстия, требовавшее высокой точности и специализированного оборудования [23]. Для устранения данного ограничения Zentner и соавторы разработали осмотическую систему с контролируемой пористостью (controlled porosity osmotic pump (CPOP)).

Ключевой особенностью CPOP стало введение в состав полупроницаемой мембраны водорастворимых порообразователей, постепенно вымывающихся после контакта системы с биологическими жидкостями (рисунок 3, В). В результате в структуре мембраны формировалась сеть микропор, через которые происходило контролируемое высвобождение субстанции. Использование CPOP позволило отказаться от стадии лазерного сверления и упростить масштабирование промышленного производства [24].

Несмотря на общность принципа действия, представленные OROS-платформы существенно различаются по области применения и технологическим возможностям. Элементарный осмотический насос (EOP) характеризуется наиболее простой конструкцией и высокой воспроизводимостью процесса высвобождения, однако его применение ограничивается преимущественно хорошо растворимыми лекарственными веществами. Напротив, система PPOP за счет наличия дополнительного выталкивающего слоя позволяет осуществлять доставку малорастворимых АФИ в виде суспензий, что существенно расширяет область ее применения. Вместе с тем использование многослойной конструкции сопровождается повышением сложности технологического процесса и необходимостью строгого контроля параметров производства.

Система СРОР занимает промежуточное положение между ЕОР и РРОР, сочетая относительно простую конструкцию с возможностью модификации характеристик мембраны путем изменения содержания порообразующих компонентов. Отсутствие необходимости лазерного формирования выходного отверстия позволяет упростить масштабирование технологии и снизить производственные затраты. В связи с этим выбор конкретной OROS-платформы определяется физико-химическими свойствами АФИ, требуемым профилем высвобождения и особенностями технологического процесса. Для разработки таких систем требуется конструктивный подход с учетом основных факторов, влияющих на кинетику высвобождения этих систем. Далее в статье они будут рассмотрены подробнее.

Факторы, определяющие скорость высвобождения из OROS

Осмотический градиент как движущая сила высвобождения

В OROS-платформах основным фактором, регулирующим кинетику высвобождения, является величина осмотического градиента между внутренним содержимым лекарственной формы и окружающей средой [1, 17]. Возникающая разность осмотического давления обеспечивает поступление воды через полупроницаемую мембрану и определяет скорость набора внутреннего давления системы.

Осмотическое давление раствора описывается уравнением Вант-Гоффа:

$$\pi = iCRT,$$

где π – осмотическое давление; i – коэффициент Вант-Гоффа; C – концентрация растворенных веществ; R – универсальная газовая постоянная; T – абсолютная температура.

Из данного соотношения следует, что увеличение концентрации осмотически активных компонентов приводит к росту осмотического давления внутри системы. Данное явление используется для управления скоростью проникновения воды через мембрану и последующего контроля скорости высвобождения лекарственного вещества. В таблице 2 приведены наиболее часто используемые осмотические агенты и величины их осмотических давлений [25].

Скорость поступления воды через полупроницаемую мембрану может быть описана следующим выражением:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{Ak}{h} \Delta\pi,$$

где dV/dt – скорость поступления жидкости; A – площадь поверхности мембраны; k – коэффициент проницаемости мембраны; h – толщина мембраны; Δ – разность осмотического давления между внутренней и внешней средой.

Таблица 2. Осмотическое давление насыщенных растворов широко применяемых фармацевтических соединений

Table 2. Osmotic pressure of saturated solutions of common pharmaceutical solutes

Соединение или смесь Compound or mixture	Осмотическое давление, атм Osmotic pressure, atm
Лактоза – фруктоза Lactose – fructose	500
Декстроза – фруктоза Dextrose – fructose	450
Сахароза – фруктоза Sucrose – fructose	430
Маннитол – фруктоза Mannitol – fructose	415
Хлорид натрия Sodium chloride	356
Фруктоза Fructose	335
Лактоза – сахароза Lactose – sucrose	250
Хлорид калия Potassium chloride	245
Лактоза – декстроза Lactose – dextrose	225
Маннитол – декстроза Mannitol – dextrose	225
Декстроза – сахароза Dextrose – sucrose	190
Маннитол – сахароза Mannitol – sucrose	170
Сахароза Sucrose	150
Маннитол – лактоза Mannitol – lactose	130
Декстроза Dextrose	82
Сульфат калия Potassium sulfate	39
Маннитол Mannitol	38
Фосфат натрия трехзамещенный 12-водный Sodium phosphate tribasic · 12H ₂ O	36
Фосфат натрия двухзамещенный 7-водный Sodium phosphate dibasic · 7H ₂ O	31
Фосфат натрия двухзамещенный 12-водный Sodium phosphate dibasic · 12H ₂ O	31
Фосфат натрия двухзамещенный безводный Sodium phosphate dibasic anhydrous	29
Фосфат натрия однозамещенный моногидрат Sodium phosphate monobasic · H ₂ O	28

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Из представленного уравнения следует, что увеличение осмотического давления и площади мембраны сопровождается повышением скорости поступления воды, тогда как увеличение толщины мембраны приводит к снижению данного показателя. Вследствие этого изменение состава ядра и характеристик мембраны рассматривается как один из основных инструментов регулирования профиля высвобождения в осмотических системах [1, 24]. Кроме того, уравнение подчеркивает важность такого параметра, как растворимость АФИ, при выборе подходящего типа осмотической системы, поскольку она, наряду с осмогенами, влияет на формирование внутреннего осмотического давления и способность системы поддерживать постоянную скорость высвобождения препарата. При недостаточном растворении активного вещества уменьшается концентрация растворенных частиц, вследствие чего снижается градиент осмотического давления и уменьшается скорость поступления воды внутрь системы.

Несмотря на различия в конструкции ЕОР, РРОР и СРОР, влияние осмотического давления на процесс высвобождения носит универсальный характер. В системах ЕОР увеличение концентрации осмогенов способствует ускорению образования насыщенного раствора и увеличению скорости его выведения через выходное отверстие. Однако чрезмерное повышение осмотического давления может приводить к нарушению линейности профиля высвобождения и быстрому истощению лекарственного ядра [7].

В системах РРОР осмотический градиент влияет не только на поступление воды, но и на степень гидратации выталкивающего слоя. Скорость набухания полимера определяет интенсивность механического давления, возникающего внутри системы, вследствие чего изменение концентрации осмотически активных веществ и молекулярной массы набухающих полимеров может существенно изменять профиль высвобождения лекарственного вещества [21].

В случае СРОР дополнительное влияние оказывает структура полупроницаемой мембраны. Изменение концентрации порообразующих веществ влияет на количество и размеры образующихся пор, что определяет скорость проникновения воды и дальнейшее высвобождение АФИ. Увеличение содержания порообразователей сопровождается ростом проницаемости мембраны и, как следствие, ускорением высвобождения лекарственного вещества [9, 23, 24].

Таким образом, регулирование скорости высвобождения в ОРОС-системах основано не только на величине осмотического давления, но и на комплексном взаимодействии параметров ядра и мембраны. Контроль концентрации осмотически активных компонентов, характеристик полимеров и свойств мембраны позволяет получать прогнозируемый профиль высвобождения, приближающийся к кинетике нулевого порядка.

Полупроницаемая мембрана

Полупроницаемая мембрана в осмотических системах действует как селективный барьер, обеспечивая транспорт воды при одновременном ограничении выхода растворенных компонентов ядра.

Анализ ранних патентов ALZA показывает, что на начальных этапах разработки рассматривался широкий спектр мембранообразующих материалов, включая производные целлюлозы, полиамиды, полиуретаны и сульфированные полистирольные соединения [3]. Однако последующее развитие технологии продемонстрировало, что оптимальные характеристики демонстрируют производные целлюлозы, включая целлюлозы ацетат, этилцеллюлозу, целлюлозы диацетат, целлюлозы триацетат, целлюлозы пропионат и целлюлозы ацетат-бутират [26, 27]. Наибольшее практическое значение имеет ацетат целлюлозы [28, 29], который впоследствии стал практически промышленным стандартом для большинства коммерческих ОРОС-препаратов (Procardia XL[®], Concerta[®], Glucotrol XL[®] и др.)¹.

Преимущества ацетата целлюлозы (АЦ) связаны с высокой механической прочностью, воспроизводимым формированием тонких пленок и регулируемой водопроницаемостью [1]. Наряду с классическими мембранами на основе ацетата целлюлозы применяются и водные полимерные дисперсии, например покрытия на основе Eudragit[®] RL 30D / RS 30D и Kolliccoat[®] SR 30D. Такие системы рассматриваются прежде всего как технологическая альтернатива покрытиям из органических растворителей, поскольку позволяют снизить токсикологические и экологические риски, связанные с применением ацетона или этанола. При этом показано, что водно-дисперсионные покрытия могут формировать профили высвобождения, сопоставимые с мембранами из ацетата целлюлозы [27].

В большинстве ОРОС-систем полупроницаемая мембрана представляет собой многокомпонентную композицию, содержащую мембранообразующий полимер, пластификатор и регуляторы проницаемости [3, 30]. Пластификаторы выполняют функцию регулирования механических и транспортных свойств мембраны. Наиболее широко используемыми пластификаторами являются полиэтиленгликоль (ПЭГ-400 – ПЭГ-6000), триацетин (ТА), триэтилцитрат, дибутилфталат, пропиленгликоль и др. [31]. Полиэтиленгликоль (ПЭГ) не только повышает эластичность покрытия, но и участвует в формировании дополнительных транспортных путей после частичного вымывания из мембраны² (рисунок 4) [32].

¹ Jiang Q., Yi W., Liu Q., Yang W., Zheng J. Osmotic pump controlled release tablet and preparation method thereof. European Patent EP2478919A1. 25.07.2012. Available at: <https://patents.google.com/patent/EP2478919A1/en> Accessed: 19.07.2026.

² Seminoff L. A., Zentner G. M. Cellulosic coating. United States Patent US5126146A. 30.06.1992. Available at: <https://patents.google.com/patent/US5126146A/en> Accessed: 19.07.2026.

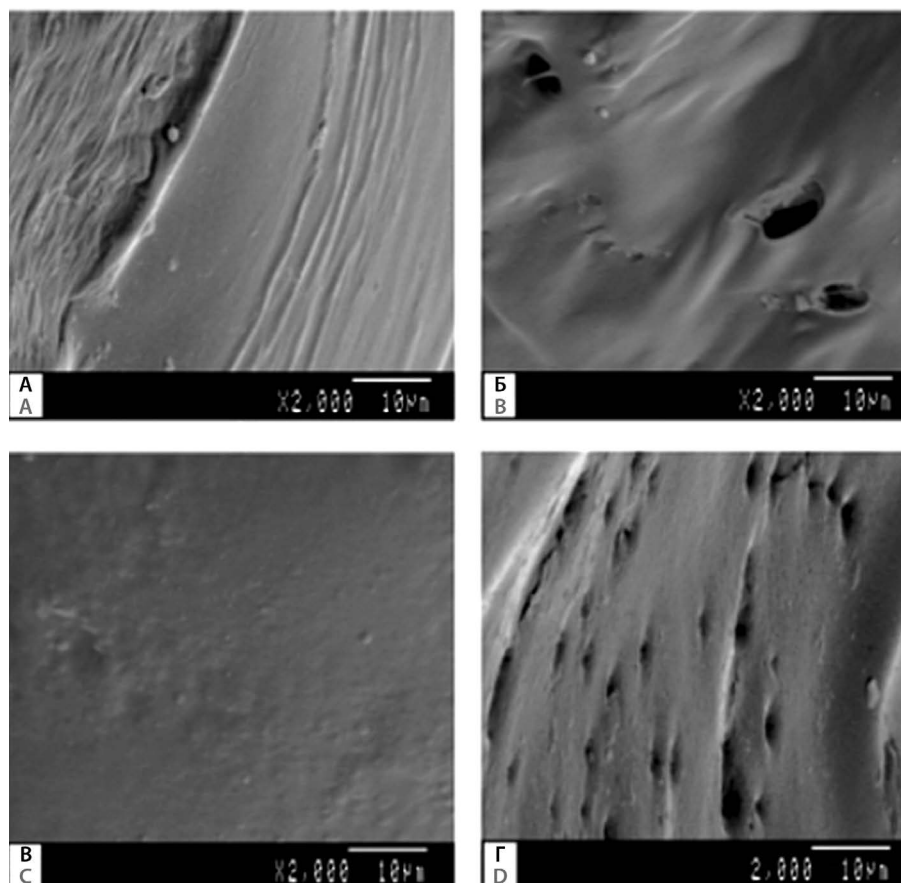


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 4. Сканирующие электронные микрофотографии поперечного сечения полупроницаемой (АЦ + ТА) и микропористой (АЦ + ПЭГ-400) мембран до и после растворения:

А – полупроницаемая мембрана до растворения; **Б** – полупроницаемая мембрана после растворения; **В** – микропористая мембрана до растворения; **Г** – микропористая мембрана после растворения

Figure 4. Scanning electron micrographs of cross-sections of semipermeable (cellulose acetate + triacetin) and microporous (cellulose acetate + PEG 400) membranes before and after dissolution:

A – semipermeable membrane before dissolution; **B** – semipermeable membrane after dissolution; **C** – microporous membrane before dissolution; **D** – microporous membrane after dissolution

Благодаря этой способности ПЭГ в СРОР-системах может одновременно выполнять функции пластификатора и порообразующего компонента, в них он обычно применяется в более высоких концентрациях, чем в ЕОР- и РРОР-системах. Помимо ПЭГ, в СРОР-системах широко используются и другие водорастворимые соединения, формирующие пористую структуру покрытия после контакта с жидкой средой, такие как сорбитол, мочевины, поливинилпирролидон, сахароза и др. [9, 23, 33]. Увеличение содержания порообразователя повышает пористость мембраны и скорость высвобождения, однако при его избытке возможно чрезмерное увеличение проницаемости, снижение механической прочности покрытия и рост вклада диффузионного транспорта, поэтому данный параметр требует экспериментальной оптимизации [34–37].

Роль выходного отверстия и методы его формирования

Выходное отверстие представляет собой один из критических конструктивных элементов осмотических систем доставки, регулирующий гидродинамику системы и обеспечивающий поддержание профиля высвобождения. Скорость выхода лекарственного вещества определяется балансом между поступлением воды через полупроницаемую мембрану и сопротивлением потоку через отверстие.

Геометрические параметры выходного отверстия непосредственно определяют профиль высвобождения препарата. При уменьшении диаметра отверстия возрастает гидростатическое давление внутри таблетки, что может приводить к увеличению времени задержки высвобождения и затруднению продвижения

ния лекарственной массы через выходной канал. Напротив, чрезмерное увеличение диаметра отверстия может приводить к снижению вклада осмотического механизма и увеличению роли диффузионного транспорта, что нарушает кинетику контролируемого высвобождения [38].

Диаметр выходного отверстия обычно варьируется в диапазоне 500–1000 мкм, однако конкретные значения определяются составом ядра, типом осмотического агента, вязкостью полимеров и требуемой скоростью доставки препарата [38]. Как правило, увеличение диаметра выходного отверстия приводит к повышению общей степени высвобождения и увеличению скорости выхода препарата.

Наиболее распространенным методом получения отверстий в промышленном производстве является лазерная микроперфорация, впервые подробно описанная Theeuwes и соавт.¹ [25, 39].

Метод предусматривает формирование отверстий после нанесения полупроницаемой мембраны с использованием сфокусированного лазерного луча. В производственных условиях обычно применяют CO₂-лазеры, позволяющие получать микроотверстия с высокой точностью и воспроизводимостью.

Использование лазерной микроперфорации имеет ряд преимуществ:

- ✓ высокая точность позиционирования;
- ✓ отсутствие механического контакта с поверхностью таблетки;
- ✓ высокая воспроизводимость размеров отверстий;
- ✓ возможность автоматизации процесса;
- ✓ пригодность для масштабирования промышленного производства.

Помимо лазерной перфорации, в литературе и патентной документации описаны альтернативные подходы. К ним относятся механическое сверление, использование модифицированных пуансонов с формированием углубления в ядре, а также методы, при которых участок будущего отверстия остается непокрытым во время нанесения мембраны² [1, 3]. Однако такие подходы менее универсальны для промышленного производства по сравнению с лазерным методом и сопровождаются плохой воспроизводимостью.

В рамках текущего исследования по разработке двухслойной осмотической системы для субстанции диклофенака натрия формирование выходного отверстия проводилось совместно с кафедрой лазерной химии и лазерного материаловедения Института химии Санкт-Петербургского государственного

университета методом лазерной микроперфорации с использованием сфокусированного излучения третьей гармоники Nd:YAG лазера (Surelite-I, Continuum) с модуляцией добротности при следующих условиях: длина волны излучения – 355 нм, частота следования импульсов – 8 кГц, длительность импульса – 20 нс, мощность излучения – 150–180 мВт, фокусное расстояние линзы – 25 мм.

Результаты микроскопического исследования (рисунок 5) показали наличие четких границ отверстий без выраженного разрушения прилегающих участков мембраны, что свидетельствует о возможности воспроизводимого формирования выходных каналов с сохранением структурной целостности покрытия.

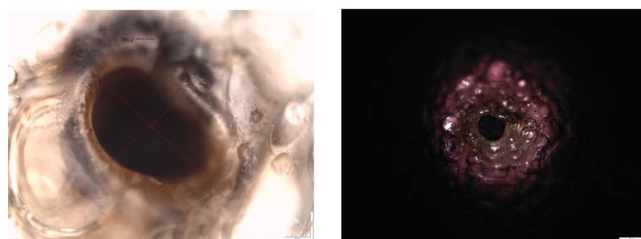


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 5. Микроскопические изображения выходных микроотверстий, сформированных методом лазерной микроперфорации в полупроницаемой мембране двухслойной осмотической системы

Figure 5. Microscopic images of delivering orifices formed by laser microperforation in the semipermeable membrane of a bilayer osmotic system

Таким образом, выходное отверстие является не просто элементом конструкции осмотической таблетки, а одним из основных факторов, определяющих кинетику высвобождения лекарственного вещества. Метод его формирования, геометрия и размер напрямую влияют на эффективность функционирования OROS-систем.

Полимеры выталкивающего слоя в двухслойных осмотических системах

Выталкивающий слой является характерной составляющей именно РРОР. Как уже было отмечено выше в статье, этот слой расширяется при гидратации и направляет лекарственную суспензию или раствор к выходному отверстию. Такой слой обычно состоит из одного или нескольких гидрофильных полимеров и осмотически активных агентов.

Наиболее типичным полимером выталкивающего слоя является высокомолекулярный полиэтиленоксид (ПЭО). Его применение связано с высокой способностью к гидратации, формированием вязкого гидрогеля и достаточной механической прочно-

¹ Theeuwes F., Saunders R.J., Mefford W.S. Process for forming outlet passageways in pills using a laser. United States Patent US4088864A. 09.05.1978. Available at: <https://patents.google.com/patent/US4088864A/en> Accessed: 19.07.2026.

² Ayer A.D., Balkie H.H. Method and apparatus for forming a hole in a drug dispensing device. United States Patent US5071607A. 10.12.1991. Available at: <https://patents.google.com/patent/US5071607A/en> Accessed: 19.07.2026.

стью [1, 3]. Помимо ПЭО, в литературе и патентах упоминаются гидроксипропилметилцеллюлоза, карбомеры, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, полиакриламиды и другие гидрофильные набухающие полимеры. Однако обоснованным и часто встречающимся материалом остается ПЭО, который в основном применяется с молекулярной массой порядка $3 \cdot 10^6$ – $8 \cdot 10^6$ г/моль, при этом наиболее типичным является диапазон около $5 \cdot 10^6$ г/моль и выше. Важно не путать его с низкомолекулярным ПЭО, который может использоваться в лекарственном слое как суспендирующий или деформирующий компонент, но не выполняет полноценную функцию выталкивающего гидрогеля [40, 41].

Масса лекарственного слоя в PPOP-системе обычно составляет около 60–80 % массы таблетки, тогда как осмотический полимерный слой – около 20–40 % [42]. Это соотношение важно технологически: при недостаточной доле выталкивающего слоя не формируется достаточное давление для полного вытеснения лекарственной массы; при чрезмерном содержании набухающего полимера возрастает риск деформации ядра, повышения задержки высвобождения, закупоривания отверстия или нарушения целостности мембраны [41, 43].

Содержание полимера в выталкивающем слое оказывает существенное влияние на скорость высвобождения. Увеличение количества набухающего полимерного компонента повышает скорость и суммарную степень высвобождения, поскольку возрастает давление, передаваемое на лекарственный слой. Однако этот эффект имеет предел: высокая когезия набухших полимерных частиц приводит к формированию плотного полимерного агломерата, снижению эффективности выталкивания и удержанию части лекарственного вещества внутри таблетки [21].

Моделирование и прогнозирование высвобождения из пероральных осмотических систем. Биофармацевтическая оценка

Современные подходы к моделированию и прогнозированию высвобождения из пероральных осмотических систем направлены на переход от эмпирического подбора состава к обоснованному управлению критическими факторами лекарственной формы: составом ядра, количеством осмогена, свойствами полупроницаемой мембраны, приростом массы покрытия, диаметром выходного отверстия и поведением набухающих полимеров. Для этого применяют подход «качество через разработку» (Quality by Design (QbD)) и статистическое планирование эксперимента, как показано на примере элементарной осмотической системы на основе метоклопрамида гидрохлорида, где концентрация осмогена, размер отверстия и масса покрытия определяли про-

филь высвобождения [44]. Более современные работы дополняют этот подход машинным обучением, физиологически обоснованным фармакокинетическим моделированием, механистическими моделями, методом дискретных элементов и визуализацией внутренней структуры таблетки [21, 28, 45]. Такие исследования показывают, что высвобождение из осмотических систем определяется не только осмотическим градиентом, но и гидратацией ядра, набуханием полимеров, внутренним давлением, геометрией таблетки, межчастичным взаимодействием и перемещением лекарственного слоя к выходному отверстию [21, 28, 47]. Биопредиктивные испытания растворения с применением магнитно-резонансной томографии и физиологически обоснованного биофармацевтического моделирования дополнительно позволяют оценивать связь между профилем высвобождения *in vitro* и предполагаемым поведением лекарственной формы *in vivo* [46].

Более предсказуемое поведение осмотических систем и относительная независимость высвобождения от физиологических факторов создают предпосылки для более устойчивой связи между профилем растворения *in vitro* и фармакокинетическим поведением *in vivo*. В обзоре [17] отмечено, что для ряда осмотических систем была показана линейная корреляция *in vitro/in vivo* (IVIVC), тогда как для гидрофильных матричных таблеток с теми же веществами и близкой скоростью высвобождения такая корреляция отсутствовала. Экспериментальные данные из исследования Cheng и соавт. по осмотическим таблеткам пропранолола гидрохлорида также подтверждают высокую связь между высвобождением *in vitro* и абсорбцией *in vivo* [27].

Клинические данные по OROS-гидроморфону и OROS-метопрололу дополнительно показывают минимальное влияние пищи на биодоступность для гидроморфона, а для метопролола не выявлено значимых различий между приемом натощак и после завтрака [10, 48]. Современные исследования подтверждают, что устойчивость механизма высвобождения в условиях, приближенных к физиологическим, позволяет прогнозировать влияние различий *in vitro* на плазменные концентрации и оценивать их потенциальную клиническую значимость [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных и патентных решений показывает, что OROS-системы следует рассматривать не как универсальную платформу для любых действующих веществ, а как технологически сложный вариант пероральной системы контролируемого высвобождения, применение которого должно быть обосновано. Именно конструктивная сложность таких систем формирует ряд барьеров, которые могут ограничивать их вывод на рынок.

Одним из ключевых барьеров является необходимость высокой воспроизводимости сразу нескольких взаимосвязанных элементов лекарственной формы: состава ядра, содержания осмотически активных веществ, свойств набухающих полимеров, толщины и пористости полупроницаемой мембраны, а также диаметра и расположения выходного отверстия. Нарушение любого конструктивного элемента может привести к изменению скорости поступления воды, внутреннего давления, полноты высвобождения или остаточного содержания действующего вещества в лекарственной форме. Поэтому для практического применения необходимо подтвердить технологическую устойчивость системы при масштабировании.

Преимущества пероральных осмотических систем сопровождаются более высокой стоимостью и сложностью производства, необходимостью специального оборудования, повышенными требованиями к контролю качества, а также большим количеством потенциальных точек риска. Поэтому конкурентное преимущество OROS проявляется прежде всего для тех АФИ, для которых возможность формирования предсказуемого и близкого к нулевому порядку профиля высвобождения, снижение влияния pH среды, гидродинамических условий и приема пищи на скорость высвобождения, а также поддержание более стабильных концентраций действующего вещества в плазме крови имеют принципиальное клиническое значение.

OROS остается важным направлением в технологии модифицированного высвобождения, поскольку позволяет заранее программировать профиль доставки лекарственного вещества за счет конструктивных параметров самой системы. Именно предсказуемость и воспроизводимость высвобождения отличают осмотические системы от многих традиционных систем и делают их особенно интересными для препаратов, требующих длительного поддержания терапевтической концентрации.

Наибольшее практическое значение имеют EOP, RPOP и CPOP, поскольку каждая из этих систем решает отдельную технологическую задачу: проблему доставки растворимых веществ, высвобождения малорастворимых АФИ за счет выталкивающего слоя или исключения стадии лазерного формирования отверстия за счет микропористой мембраны.

Интерес к OROS-технологии сохраняется благодаря ее клинической и технологической ценности, в то же время в Российской Федерации такие системы не получили широкого распространения ввиду вышеперечисленных ограничений.

Таким образом, дальнейшее развитие OROS-систем в отечественной фармацевтической практике представляется перспективным, но требует не простого переноса известных решений, а системного подхода к разработке: выбора подходящего типа осмотической платформы под свойства АФИ, обоснования состава мембраны и ядра, контроля мик-

роотверстия и подтверждения воспроизводимости высвобождения. Именно такой подход может обеспечить практическую применимость OROS-технологии при создании современных препаратов с управляемым высвобождением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Verma R. K., Krishna D. M., Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2002;79(1-3):7-27. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00550-8](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00550-8)
2. Леонова М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 2. *Лечебное дело*. 2009;(3):18-26. [Leonova M. V. New medicines and drug delivery systems: the peculiarities of oral forms. Part 2. *Lechebnoe delo*. 2009;(3):18-26. (In Russ.)]
3. Santus G., Baker R. W. Osmotic drug delivery: a review of the patent literature. *Journal of Controlled Release*. 1995;35(1):1-21. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(95\)00013-x](https://doi.org/10.1016/0168-3659(95)00013-x)
4. Siepmann J., Peppas N. A. Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the "sequential layer" model). *Pharmaceutical Research*. 2000;17(10):1290-1298. <https://doi.org/10.1023/A:1026455822595>
5. Colombo P., Bettini R., Santi P., Peppas N. A. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science & Technology Today*. 2000;3(6):198-204. [https://doi.org/10.1016/S1461-5347\(00\)00269-8](https://doi.org/10.1016/S1461-5347(00)00269-8)
6. Siepmann J., Kranz H., Bodmeier R., Peppas N. A. HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. *Pharmaceutical Research*. 1999;16(11):1748-1756. <https://doi.org/10.1023/A:1018914301328>
7. Kumaravelrajan R., Narayanan N., Suba V., Bhaskar K. Simultaneous delivery of nifedipine and metoprolol tartrate using sandwiched osmotic pump tablet system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;399(1-2):60-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.08.003>
8. Theeuwes F. Elementary osmotic pump. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1975;64(12):1987-1991. <https://doi.org/10.1002/jps.2600641218>
9. Zentner G. M., Rork G. S., Himmelstein K. J. Osmotic flow through controlled porosity films: an approach to delivery of water soluble compounds. *Journal of Controlled Release*. 1985;2:217-229. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(85\)90047-1](https://doi.org/10.1016/0168-3659(85)90047-1)
10. Sathyan G., Chancellor M. B., Gupta S. K. Effect of OROS® controlled-release delivery on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxybutynin chloride. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;52(4):409-417. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01463.x>
11. Verma R. K., Garg S. Current status of drug delivery technologies and future directions. *Pharmaceutical Technology On-Line*. 2001;25(2):1-14.
12. Swanson D. R., Barclay B. L., Wong P. S. L., Theeuwes F. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system. *The American Journal of Medicine*. 1987;83(6):3-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90629-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90629-2)

13. Missaghi S., Patel P., Farrell T.P., Huatan H., Rajabi-Siahboomi A.R. Investigation of critical core formulation and process parameters for osmotic pump oral drug delivery. *AAPS PharmSciTech.* 2014;15(1):149–160. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0040-4>
14. Qiu X., Shu J., Chen Y., Min Q., Bai Y., Yao H., Qin S. Oral osmotic pump drug delivery systems: a narrative review of structural designs, functional mechanisms and emerging applications. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2026;39(7):1901–1916. <https://doi.org/10.36721/PJPS.2026.39.7.181.1>
15. Almoshari Y. Osmotic pump drug delivery systems—A comprehensive review. *Pharmaceuticals.* 2022;15(11):1430. <https://doi.org/10.3390/ph15111430>
16. Dasankoppa F.S., Ningangowdar M., Sholapur H. Formulation and evaluation of controlled porosity osmotic pump for oral delivery of ketorolac. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy.* 2012;4(1):2–9. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.109398>
17. Malaterre V., Ogorka J., Loggia N., Gurny R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2009;73(3):311–323. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.07.002>
18. Ogueri K.S., Shamblin S.L. Osmotic-controlled release oral tablets: technology and functional insights. *Trends in Biotechnology.* 2022;40(5):606–619. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.10.001>
19. Navarro-Tumar D., García-Merino B., González-Fernández C., Ortiz I., San-Román M.-F., Bringas E. Novel applications in controlled drug delivery systems by integrating osmotic pumps and magnetic nanoparticles. *Sensors.* 2024;24(21):7042. <https://doi.org/10.3390/s24217042>
20. Liu L., Ku J., Khang G., Lee B., Rhee J.M., Lee H.B. Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system. *Journal of Controlled Release.* 2000;68(2):145–156. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(00\)00243-1](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(00)00243-1)
21. Hu J., Zhang L., Li W., He Y., Wu C.-Y. Modelling the controlled drug release of push-pull osmotic pump tablets using DEM. *International Journal of Pharmaceutics.* 2024;660:124316. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124316>
22. Thombre A.G., Cardinal J.R., DeNoto A.R., Herbig S.M., Smith K.L. Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery: I. Development of a manufacturing process. *Journal of Controlled Release.* 1999;57(1):55–64. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00100-X](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00100-X)
23. Makhija S.N., Vavia P.R. Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine: I. Cellulose acetate as a semipermeable membrane. *Journal of Controlled Release.* 2003;89(1):5–18. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(02\)00482-0](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(02)00482-0)
24. Sahoo C.K., Sahoo N.K., Rao S.R.M., Sudhakar M., Satyanarayana K. A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University.* 2015;53(2):195–205. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2015.10.004>
25. Singla D., Hari Kumar S.L., Nirmala. Osmotic pump drug delivery—A novel approach. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry.* 2012;2(2):661–670.
26. Bansode A.S., Sarvanan K. Review on novel osmotic drug delivery system. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2018;8(5-s):87–93. <https://doi.org/10.22270/jddt.v8i5-s.1961>
27. Cheng L., Gai X., Wen H., Liu D., Tang X., Wang Y., Wang T., Pan W., Yang X. Aqueous polymer dispersion coating used for osmotic pump tablets: membrane property investigation and IVIVC evaluation. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(1):242–250. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0837-7>
28. Singh Tomar B., Tirumkudulu M.S., Yu W., Berchielli A., Doshi P. Osmotic tablet coatings: drying stress, mechanical properties and microstructure. *International Journal of Pharmaceutics.* 2022;617:121611. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121611>
29. Ma C., Huang Z., Zhu Y., Chen X., Singh V., Huang Y., Pan X., Wu C. Production and *in vitro* evaluation of a lamotrigine extended release tablet based on a controlled-porosity osmotic pump system. *Die Pharmazie.* 2017;72(9):511–517. <https://doi.org/10.1691/ph.2017.7054>
30. Gupta B.P., Thakur N., Jain N.P., Banweer J., Jain S. Osmotically controlled drug delivery system with associated drugs. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences.* 2010;13(4):571–588. <https://doi.org/10.18433/J38W25>
31. Keraliya R.A., Patel C., Patel P., Keraliya V., Soni T.G., Patel R.C., Patel M.M. Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form. *ISRN Pharmaceutics.* 2012;2012:528079. <https://doi.org/10.5402/2012/528079>
32. Emara L.H., Taha N.F., Badr R.M., Mursi N.M. Development of an osmotic pump system for controlled delivery of diclofenac sodium. *Drug Discoveries & Therapeutics.* 2012;6(5):269–277. <https://doi.org/10.5582/ddt.2012.v6.5.269>
33. Thombre A.G., Zentner G.M., Himmelstein K.J. Mechanism of water transport in controlled porosity osmotic devices. *Journal of Membrane Science.* 1989;40(3):279–310. [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(00\)81152-7](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(00)81152-7)
34. Herbig S.M., Cardinal J.R., Korsmeyer R.W., Smith K.L. Asymmetric-membrane tablet coatings for osmotic drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 1995;35(2–3):127–136. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(95\)00028-7](https://doi.org/10.1016/0168-3659(95)00028-7)
35. Lindstedt B., Ragnarsson G., Hjartstam J. Osmotic pumping as a release mechanism for membrane-coated drug formulations. *International Journal of Pharmaceutics.* 1989;56(3):261–268. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90023-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90023-9)
36. Prabakaran D., Singh P., Kanaujia P., Jaganathan K.S., Rawat A., Vyas S.P. Modified push-pull osmotic system for simultaneous delivery of theophylline and salbutamol: development and *in vitro* characterization. *International Journal of Pharmaceutics.* 2004;284(1–2):95–108. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.07.015>
37. Shahi S.R., Zadbuke N.S., Gulecha B., Shivanikar S.S., Shinde S.B. Design and development of controlled porosity osmotic tablet of diltiazem hydrochloride. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research.* 2012;3(4):229–236. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.104714>
38. Nokhodchi A., Momin M.N., Shokri J., Shahsavari M., Rashidi P.A. Factors affecting the release of nifedipine from a swellable elementary osmotic pump. *Drug Delivery.* 2008;15(1):43–48. <https://doi.org/10.1080/10717540701829028>
39. Gaebler F., Coffee G. Laser drilling enables advanced drug delivery systems. *Pharmaceutical Manufacturing.* 2007:1–7.
40. Nakajima T., Takeuchi I., Ohshima H., Terada H., Makino K. Push-pull controlled drug release systems: effect of molecular weight of polyethylene oxide on drug release. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018;107(7):1896–1902. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.02.022>

41. Verma R.K., Mishra B., Garg S. Osmotically controlled oral drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2000;26(7):695–708. <https://doi.org/10.1081/DDC-100101287>
42. Conley R., Gupta S.K., Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(10):1879–1892. <https://doi.org/10.1185/030079906X132613>
43. Mohanty A., Tirumkudulu M.S., Tomar B.S., Doshi P., Yu W., Berchielli A., Manthena S., Mao Y., Ogueri K. S. Drug release in bilayer osmotic tablets at high loadings. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2025;114:107374. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2025.107374>
44. Farooqi S., Yousuf R.I., Shoaib M.H., Ahmed K., Ansar S., Husain T. Quality by Design (QbD)-based numerical and graphical optimization technique for the development of osmotic pump controlled-release metoclopramide HCl tablets. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:5217–5234. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S278918>
45. Saleem M.T., Shoaib M.H., Yousuf R.I., Siddiqui F. RSM and AI based machine learning for quality by design development of rivaroxaban push-pull osmotic tablets and its PBPK modeling. *Scientific Reports*. 2025;15:7922. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91601-z>
46. Danielak D., Paszkowska J., Martin L., Gimbel J., Ferrizzi D., Dobosz J., Romański M., Baran E., Kulinowski P., Winiarski M., Smoleński M., Staniszevska M., Myslitska D., Rajabi-Siahboomi A., Garbacz G. Comprehensive evaluation of push–pull osmotic pump tablets using biopredictive dissolution tests in advanced modular platform, MRI visualizations, and pharmacokinetic simulations. *Molecular Pharmaceutics*. 2025;22(9):5576–5591. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5c00612>
47. Maharjan A., Sun H., Cao Z., Li K., Liu J., Liu J., Xiao T., Peng G., Ji J., York P., Regmi B., Yin X., Zhang J., Wu L. Redefinition to bilayer osmotic pump tablets as subterranean river system within mini-earth via three-dimensional structure mechanism. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022;12(5):2568–2577. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.11.008>
48. van den Berg G., van Steveninck F., Gubbens-Stibbe J.M., Schoemaker H.C., de Boer A.G., Cohen A.F. Influence of food on the bioavailability of metoprolol from an OROS system; a study in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1990;39(3):315–316. <https://doi.org/10.1007/BF00315121>