



Разработка самоэмульгирующейся системы доставки *N*-(адамантил-2-ил)-*N*-(пара-бромфенил)амин (адамантил-бромфениламин) в виде лекарственного препарата для перорального применения. Часть 1

Гаврилов Д. И.¹, Маркеев В. Б.¹, Выхристюк М. С.², Тишков С. В.¹, Блынская Е. В.¹,
Дорофеев В. Л.¹

¹ ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Плохая растворимость активных фармацевтических субстанций в водных средах представляет собой серьёзную проблему для разработки лекарственных препаратов из-за их низкой абсолютной пероральной биодоступности.

Цель работы — разработка самоэмульгирующейся системы доставки лекарственного средства (СЭСД ЛС) адамантилбромфениламина в виде предэмульсионного концентрата.

Материалы и методы. Для разработки модельных составов СЭСД адамантилбромфениламина в виде предэмульсионного концентрата использовались вспомогательные вещества, включающие в себя масла, эмульгаторы (поверхностно-активные вещества) и соразтворители. Для оптимизации количественного соотношения модельного компонентного состава СЭСД ЛС строилась тернарная фазовая диаграмма. Отобранные модельные составы СЭСД ЛС оценивались по способности к эмульгированию. Также проведена серия испытаний стабильности для модельных составов СЭСД ЛС, включающая в себя устойчивость к различным pH среды и объёмам разведения, стабильность при шести циклах нагревания до $45 \pm 0,5$ °C — охлаждения до $4 \pm 0,5$ °C и четырёх циклов заморозания до $-20 \pm 0,5$ °C — оттаивания.

Результаты. В ходе исследования достигнута солюбилизация адамантилбромфениламина в воде очищенной с применением подхода СЭСД ЛС. Разработан и оптимизирован состав жидкой СЭСД адамантилбромфениламина в виде предэмульсионного концентрата. Установлено, что жидкая СЭСД адамантилбромфениламина конечного состава устойчива к различным pH среды и объёмам разведения и остаётся стабильной после шести циклов нагревания до $45 \pm 0,5$ °C — охлаждения до $4 \pm 0,5$ °C и четырёх циклов заморозания до $-20 \pm 0,5$ °C — оттаивания.

Заключение. Разработан состав жидкой СЭСД адамантилбромфениламина в виде предэмульсионного концентрата: АФС: адамантилбромфениламин — 10,0 мг; ВВ: Cremophor® EL — 135,0 мг; Labrafac™ PG — 15,0 мг. На основании результатов исследования способности к эмульгированию и стабильности разработанного состава сделан вывод о перспективности дальнейшей разработки состава перорального лекарственного препарата на основе СЭСД адамантилбромфениламина.

Ключевые слова: эмульсия; самоэмульгирующаяся система доставки; лекарственное средство; адамантилбромфениламин; стабильность

Для цитирования:

Гаврилов Д. И., Маркеев В. Б., Выхристюк М. С., Тишков С. В., Блынская Е. В., Дорофеев В. Л. Разработка самоэмульгирующейся системы доставки *N*-(адамантил-2-ил)-*N*-(пара-бромфенил)амин (адамантилбромфениламин) в виде лекарственного препарата для перорального применения. Часть 1. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(2):101–111. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-2-101-111>. EDN: QFEBWR

Поступила: 24.03.2026. В доработанном виде: 24.04.2026. Принята к печати: 17.05.2026. Опубликовано: 30.06.2026.

Development of a self-emulsifying delivery system *N*-(adamant-2-yl)-*N*-(para-bromophenyl)amine (adamantylbromophenylamine) in the form of a medicinal drug for oral administration. Part 1

Dmitrii I. Gavrilov¹, Vladimir B. Markeev¹, Maxim S. Vykhristyuk², Sergey V. Tishkov¹, Evgenia V. Blynskaya¹, Vladimir L. Dorofeev¹

¹ Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. The poor solubility of active pharmaceutical ingredients in aqueous media poses a serious challenge to drug development due to their low absolute oral bioavailability.

Objective — development of a self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of adamantylbromophenylamine in the form of a pre-emulsion concentrate.

Materials and methods. To develop model formulations of adamantylbromophenylamine SEDDS pre-emulsion concentrate, excipients including oils, emulsifiers (surfactants), and cosolvents were used. A (pseudo)ternary phase diagram was constructed to optimize the quantitative ratio of the model component composition of the SEDDS. The selected model formulations of the SEDDS were evaluated for their emulsification ability. A series of stability tests were also conducted for the model formulations of the SEDDS, including stability at various pH levels and dilution volumes, stability under six cycles of heating to $45 \pm 0,5$ °C and cooling to 4 °C, and four cycles of freezing to $-20 \pm 0,5$ °C and thawing.

Results. During the study, solubilization of adamantylbromophenylamine in purified water using the SEDDS approach was achieved. The composition of liquid SEDDS adamantylbromophenylamine in the form of a pre-emulsion concentrate has been developed and optimized. It was found that the liquid SEDS of adamantylbromophenylamine of the final composition is resistant to various pH of the medium and dilution volumes and remains stable after six cycles of heating to 45 ± 0.5 °C — cooling to 4 ± 0.5 °C and four cycles of freezing to -20 ± 0.5 °C — thawing.

Conclusions. The composition of liquid SEDDS adamantylbromophenylamine in the form of a pre-emulsion concentrate has been developed: API: adamantylbromophenylamine — 10.0 mg; BB: Cremophor® EL — 135.0 mg; Labrafac™ PG — 15.0 mg. Based on the results of the study of the emulsification ability and stability of the developed composition, it was concluded that the further development of the composition of an oral medicinal product based on SEDDS adamantylbromophenylamine is promising.

Keywords: emulsion; self-emulsifying delivery system; drug; adamantylbromophenylamine; stability

For citations:

Gavrilov DI, Markeev VB, Vykhristyuk MS, Tishkov SV, Blynskaya EV, Dorofeev VL. Development of a self-emulsifying delivery system *N*-(adamant-2-yl)-*N*-(para-bromophenyl)amine (adamantylbromophenylamine) in the form of a medicinal drug for oral administration. Part 1. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(2):101–111. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-2-101-111>. EDN: QFEBWR

Received: 24.03.2026. **Revision received:** 24.04.2026. **Accepted:** 17.05.2026. **Published:** 30.06.2026.

Введение / Introduction

Проблема низкой растворимости активных фармацевтических субстанций (АФС) является одним из основных препятствий для разработки лекарственных препаратов (ЛП) для перорального применения. До 90 % новых соединений, обладающих фармакологической активностью, характеризуются низкой растворимостью и низкой пероральной биодоступностью, что позволяет их относить к IV классу по биофармацевтической классификационной системе (БКС). Вследствие чего, в ходе доклинических фармакологических исследований устанавливается высокая терапевтическая дозировка АФС, что, в свою очередь, может приводить к худшей переносимости ЛП, учащению возникновения побочных эффектов и снижению приверженности пациентов лечению [1, 2].

Для повышения растворимости АФС используется широкий спектр технологических подходов: измельчение частиц (микронизация), полиморфные модификации АФС, формирование нанокристаллов, включение АФС в циклодекстрины, получение твёрдых дисперсий, применение липидных систем доставки и др. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и ограничения, однако именно использование липидных систем, в частности, самоэмульгирующихся систем доставки лекарственных средств (СЭСД ЛС), демонстрирует требуемую эффективность для труднорастворимых соединений [1–4].

Использование СЭСД ЛС, включая само- (микро-/нано-) эмульгирующиеся системы (СМЭСД/СНЭСД ЛС), является перспективным подходом для улучшения растворимости, биодоступности и усиления терапевтической эффективности плохо растворимых ЛС. Данные термодинамически стабильные системы, состоящие из масляной фазы, эмульгатора и соразтворителя, обеспечивают спонтанное образование мельчайших капель эмульсии при контакте с водной средой, что способствует повышению растворимости и полноты всасывания АФС. Данная технология позволила вывести на рынок ЛП, такие как ампренавир (Agenease®), ритонавир (Norvir®; Kaletra, вклю-

чая дополнительный лопинавир) или саквинавир (Fortovase®), циклоспорин А (Neoral®) или фенофибрат (Lipirex®) [2, 5].

К основным преимуществам СЭСД ЛС можно отнести повышение абсолютной пероральной биодоступности АФС, стабильность абсорбции и защиту АФС от агрессивной среды желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возможность доставки пептидных соединений, а также простоту масштабирования [1, 6, 7].

Однако следует отметить ряд ограничений для применения данного подхода: сложность проверки многокомпонентных составов и риск раздражения ЖКТ из-за высокого содержания поверхностно-активных веществ (ПАВ). Кроме того, отсутствие чёткого алгоритма разработки СЭСД ЛС ограничивает их широкое внедрение в фармацевтическую технологию [8–10].

В 80-е годы впервые разработан ЛП *N*-(адамант-2-ил)-*N*-(пара-бромфенил)амин (Адамантилбромфениламин, Бромантан, Ладастен®) в виде таблеток для перорального применения (50 мг и 100 мг), обладающий комплексной фармакологической активностью, включая анксиолитическое, психостимулирующее и иммуностимулирующее действия [11]. Согласно анализу научных публикаций, минимальная терапевтическая доза АФС адамантилбромфениламина составляет 10 мг [12].

По данным фармакокинетических исследований АФС адамантилбромфениламина обладает абсолютной пероральной биодоступностью — 42 %, при этом практически не растворима в воде очищенной (ВО) [13]. Следовательно, согласно руководству ICH M9 «Biopharmaceutics classification system-based biowaivers» данное соединение относится к IV классу по БКС.

На основе вышесказанного можно сделать вывод о перспективности разработки ЛП адамантилбромфениламин для перорального применения со сниженной дозировкой (10 мг) по сравнению с оригинальным ЛП и внедрением подхода СЭСД ЛС для улучшения растворимости и биодоступности данного соединения.

Целью / Objective данной части работы являлась разработка СЭСД адамантилбромфениламина в виде предэмульсионного концентрата.

Для достижения поставленной цели изучена растворимость данной АФС в индивидуальных растворителях и их смесях. Исследована эмульгирующая способность модельных составов систем растворителей адамантилбромфениламина, оптимизирован состав жидкой СЭСД адамантилбромфениламина в виде концентрата.

Материалы и методы / Materials and methods

Материалы / Materials. АФС: адамантилбромфениламин (*N*-(адамантил-2-ил)-*N*-(пара-бромфенил) амина) белый или почти белый мелкокристаллический порошок с температурой плавления от 104 до 109 °С (рис. 1) [11]. Брутто-формула: C₁₆H₂₀NBr, М.м. 306,24. Результаты растворимости отражены в табл. 1.

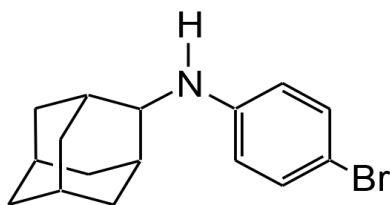


Рис. 1. Структурная формула *N*-(адамантил-2-ил)-*N*-(пара-бромфенил)амина (адамантилбромфениламин) [11]

Fig 1. Structural formula of *N*-(adamant-2-yl)-*N*-(para-bromophenyl)amine (adamantylbromophenylamine) [11]

Источник: рисунок подготовлен авторами.

Source: the figure is prepared by the authors.

Таблица 1

Растворимость АФС адамантилбромфениламина [12]

Table 1

Solubility of the API adamantylbromophenylamine [12]

Растворитель	Показатель растворимости
Хлороформ	Легко растворим
Ацетон	
1,4 — диоксан	
Гексан	Умеренно растворим
Спирт этиловый 95 %	Практически нерастворим
Вода очищенная	
0,1 М р-р хлороводородной кислоты	

Источник: таблица составлена авторами по собственным данным.
Source: the table is prepared by the authors using their own data.

Вспомогательные вещества (ВВ)

Компоненты СЭСД адамантилбромфениламина в виде концентрата:

2-пирролидон — Kollisolv® PYR (BASF, Германия);

Глицериды каприлокаприол макрогол-8 — Labrasol®, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Глицерил моноолеат — Maisine® CC, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Глицерил моноолеат (тип 40) — Peseol®, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Глицерол монокаприлокапрат (тип 1) — Labrafac™ MC 60, PG, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Каприловый/каприновый триглицерид — Kollisolv® MCT-70, EP, USP/NF (BASF, Германия);

Лауроил полиоксил-32 глицерид — Gelucire® 44/14, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Монокаприлат пропиленгликоля — Capryol® 90, USP, NF (Gattefosse, Франция);

Монолаурат пропиленгликоля — Lauroglycol® FCC, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Моноолеат глицерина — Maisine® 35-1, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля — Transcutol®, HP, P USP/HP (Gattefosse, Франция);

Полиглицерил-3 диолеат — Plurol Oleique® CC 497, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Полиоксиэтилен полочсамер 124 — Kollisolv® P124 (BASF, Германия);

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) — 400 (Farmasino CO, Китай);

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) — 600 (Achilles Chemical Co., Китай);

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) — 300 (НОРКЕМ, Россия);

Полиэтиленгликоль 660 12-гидроксистеарат — Solutol® HS 15 (BASF, Германия);

Полиэтиленгликоля глицерингидростеарат (Ph. Eur.) или полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло USP/NF — Kolliphor® RH40 (BASF, Германия);

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат — Labrafac™ PG, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Пропиленгликоль монокаприла (тип 1) — Capryol® PGMC, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Рицинолеат полиэтиленгликоля глицерин (Ph. Eur.) или полиоксил 35 касторовое масло (USP) — Cremophor® EL (BASF, Германия);

Сложный эфир жирной кислоты, конденсация олеиновой+этанола — Этилолеат (Dalian Sinobio Chemistry Co., Китай) [10].

Стеароил полиоксил-32 глицерид — Gelucire® 50/13, EP, USP/NF (Gattefosse, Франция);

Твин-20 (Полисорбат 20) (Henan Chemsino Industry Co., Китай);

Твин-80 (Полисорбат 80) (Henan Chemsino Industry Co., Китай);

Триацетат глицерина — Kollisolv® GTA (BASF, Германия);

Триглицериды средней цепи — Labrafac™ Lipophile WL 1349, EP, USP/NF, JPE/JP (Gattefosse, Франция).

Методы / Methods. Взвешивание всех компонентов осуществлялось на весах аналитических ADVENTURER AR 5120 (ОНАУС, США).

Растворимость АФС адамантилбромфениламина в индивидуальных растворителях и их смесях прово-

дилась с использованием химической посуды и шкафа с принудительной конвекцией FD115 (BINDER GmbH, Германия). Растворимость АФС адамантилбромфениламина в системах растворителей изучалась для соотношений АФС:сист.раств. (1:10). При неполном растворении, смеси нагревались до $45 \pm 0,5$; $50 \pm 0,5$; $55 \pm 0,5$; $60 \pm 0,5$; $65 \pm 0,5$; $70 \pm 0,5$ °C и выдерживались в течение 15 мин с момента достижения заданной температуры в шкафу с принудительной конвекцией FD115. Если при увеличении температуры АФС полностью растворялась, то добавление ВО происходило после остывания до комнатной температуры исследуемого раствора/смеси. Оценка растворимости проводилась визуально.

Тернарные фазовые диаграммы строили с помощью программы SigmaPlot 10.0 (Grafiti, США) для серии составов в следующих соотношениях растворителей: 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9.

Оценка показателей стабильности СЭСД адамантилбромфениламина проводилась согласно требованиям решения Коллегии ЕЭК от 10.05.2018 № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций»:

- Для оценки времени самоэмульгирования подготовленные составы СЭСД адамантилбромфениламина в виде концентратов разбавляли ВО в соотношении 1:100 и перемешивали на магнитной мешалке IKA C-MAG HS 7 (IKA, Германия) со скоростью 50 об/мин при $37 \pm 0,5$ °C. Отмечалось время, необходимое для образования эмульсии, а затем полученные смеси в течение суток несколько раз визуально оценивались на предмет появления фазового разделения или выпадения осадка через 2, 4, 6, 8, 12, 24 часа.

- Для определения эффекта разведения, подготовленные составы СЭСД адамантилбромфениламина в виде концентратов разводились избытком ВО в соотношениях 1:50, 1:100, 1:1000 и оставались на сутки при комнатной температуре и влажности, после чего визуально оценивались на наличие фазового разделения, флуктуации, коалесценции и прочих признаков нестабильности эмульсий. По такой же методике проводилось определение эффекта разведения раствором фосфатного буфера (рН 6,8) и 0,1 М хлороводородной кислотой.

- Для проведения цикла нагревание—охлаждение готовили эмульсии на основе разработанных модельных составов СЭСД адамантилбромфениламина (концентратов) объёмом 10 мл и затем охлаждали до $4 \pm 0,5$ °C, а затем нагревали до $45 \pm 0,5$ °C, таким образом проводили 6 циклов нагревания—охлаждения. При каждой температуре смеси выдерживались на протяжении 48 часов. Изменения в стабильности эмульсий фиксировались после каждой смены температурного режима. Если разделение фаз наблюдалось раньше завершения эксперимента, он прерывался, результаты фиксировались.

- Для проведения циклов замерзание—оттаивание готовили концентраты модельных составов (СЭСД адамантилбромфениламина) объёмом 10 мл, затем замораживали при температуре $-20 \pm 0,5$ °C и выдерживали в течение 4 часов, затем столько же выдерживали при комнатной температуре. Таким образом, проводили 4 цикла после каждого из которых смеси повторно перемешивались. После каждого цикла брали образцы модельных составов для разбавления ВО с последующей оценкой полученной эмульсии.

Результаты и их обсуждение / Results and their discussion

Изучение растворимости АФС адамантилбромфениламина / Study of the solubility of the API adamantylbromophenylamine

На первом этапе исследований изучалась растворимость АФС адамантилбромфениламина в различных растворителях и оценивалась способность полученных растворов к эмульгированию (табл. 2). Данный анализ позволил определить подходящие компоненты для составления комбинаций систем растворителей адамантилбромфениламина.

На основании полученных результатов, для определения модельного состава системы растворителей адамантилбромфениламина отобраны компоненты из числа тех, которые продемонстрировали лучшую способность к растворению АФС адамантилбромфениламина.

Для каждой исследуемой комбинации оптимизировали соотношения компонентов (1:1, 3:1, 9:1), выявляя критические точки стабильности, где малейшее изменение пропорций вызывало фазовое разделение. Особое внимание уделялось технологическим свойствам, отдавая предпочтение системам, образующим прозрачные растворы или устойчивые эмульсии при разбавлении. Неподходящими для дальнейшего изучения признавались все комбинации, демонстрирующие немедленное фазовое разделение, кристаллизацию при охлаждении или нестабильность при хранении. Финальный отбор включал только химически и термически стабильные ($20-60 \pm 0,5$ °C) системы, сохраняющие гомогенность при разбавлении 1:10 водой и демонстрирующие воспроизводимость результатов в экспериментах (табл. 3).

По результатам проведённого анализа, для дальнейшего изучения отобраны составы систем растворителей, которые однородно смешивались и образовывали эмульсии.

На следующем этапе исследования, в отобранных составах растворяли 10 мг адамантилбромфениламина в соотношении АФС:сист.раств. (1:15). Критериями выбора оптимального состава являлись растворение адамантилбромфениламина в системе растворителей и эмульгирование при разбавлении ВО (1:10). Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 2

Растворимость адамантилбромфениламина в индивидуальных растворителях

Table 2

Solubility of adamantylbromophenylamine in individual solvents

Растворитель	Количественный показатель растворимости (весовое соотношение /условие для растворения)	Наблюдение при добавлении воды очищенной (1:10)
Kolliphor® RH 40	1:40 при 55±0,5 °С	Образование эмульсии
Этилолеат	1:6	Фазовое разделение
Kollisolv® MCT-70	1:7	
Gelucire® 50/13	1:10 при 65±0,5 °С	
Labrasol®	1:15 при 55±0,5 °С	
Capryol® 90	1:20 при 55±0,5 °С	
Capryol® PGMC		
Maisine® CC	1:20 при 60±0,5 °С	
Kollisolv® P124	1:60 при 50±0,5 °С	
Kollisolv® GTA	1:30 при 55±0,5 °С	
Maisine® 35-1	1:20 при 55±0,5 °С	
Твин-20	1:60 при 50±0,5 °С	Фазовое разделение и образование осадка
Твин-80	1:60 при 55±0,5 °С	
Gelucire® 44/14	1:10 при 55±0,5 °С	
Cremophor® EL	1:30 при 70±0,5 °С	Образование осадка
Transcutol® P	1:10	
Transcutol® HP	1:20	
Kollisolv® PYR	1:10 при 55±0,5 °С	
Labrafac™ PG	1:15 при 55±0,5 °С	
Ресеол®	1:20 при 55±0,5 °С	
Полиэтиленгликоль-300	1:40 при 50±0,5 °С	
Labrafac™ MC 60	Практически не растворим	—
Labrafac™ Lipophile WL 1349		
Lauroglycol® FCC		
Plurol Oleique® CC 497		
Solutol® HS 15		
Полиэтиленгликоль-400		
Полиэтиленгликоль-600		
Пропиленгликоль		

Примечания: Kolliphor® RH 40 — полиэтиленгликоля глицерингидростеарат или полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло; этилолеат — сложный эфир жирной кислоты, конденсация олеиновой кислоты+этанола; Kollisolv® MCT-70 — каприловый/каприновый триглицерид; Gelucire® 50/13 — стеарил полиоксил-32 глицерид; Labrasol® — глицериды каприлокаприол макрогол-8; Capryol® 90 — монокаприлат пропиленгликоля; Capryol® PGMC — пропиленгликоль монокаприла (тип 1); Maisine® CC — глицерил монолинолеат; Kollisolv® P124 — полиоксиэтилен полоксамер 124; Kollisolv® GTA — триацетат глицерина; Maisine® 35-1 — монолинолеат глицерина; Gelucire® 44/14 — лауроил полиоксил-32 глицерид; Cremophor® EL — ринолеат полиэтиленгликоля глицерин (или полиоксил 35 касторовое масло; Transcutol® HP, P — моноэтиловый эфир диэтиленгликоля; Kollisolv® PYR — 2-пирролидон; Labrafac™ PG — пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат; Pecceol® — глицерил моноолеат (тип 40); Labrafac™ MC 60 — глицерол монокаприлокапрат (тип 1); Labrafac™ Lipophile WL 1349 — триглицериды средней цепи; Lauroglycol® FCC — монолаурат пропиленгликоля; Plurol Oleique® CC 497 — полиглицерил-3 диолеат; Solutol® HS 15 — полиэтиленгликоль 660 12-гидроксистеарат; «—» не применимо.

Notes: Kolliphor® RH 40 — polyethylene glycol glycerol hydrostearate or polyoxyl 40 hydrogenated castor oil; ethyl oleate — fatty acid ester, condensation of oleic acid+ethanol; Kollisolv® MCT-70 — caprylic/capric triglyceride; Gelucire® 50/13 — stearyl polyoxyl-32 glyceride; Labrasol® — glycerides capryloCapryol macrogol-8; Capryol® 90 — propylene glycol monocaprylate; Capryol® PGMC — propylene glycol monocapryl (type 1); Maisine® CC — glyceryl monolinoleate; Kollisolv® P124 — polyoxyethylene poloxamer 124; Kollisolv® GTA — glyceryl triacetate; Maisine® 35-1 — glyceryl monolinoleate; Gelucire® 44/14 — lauroyl polyoxyl-32 glyceride; Cremophor® EL — polyethyleneglycol ricinoleate glycerin (or polyoxyl 35 castor oil; Transcutol® HP, P — diethylene glycol monoethyl ether; Kollisolv® PYR — 2-pyrrolidone; Labrafac™ PG — propylene glycol dicaprylate/dicaprate; Pecceol® — glyceryl monooleate (type 40); Labrafac™ MC 60 — glycerol monocaprylocaprate (type 1); Labrafac™ Lipophile WL 1349 — medium chain triglycerides; Lauroglycol® FCC — propylene glycol monolaurate; Plurol Oleique® CC 497 — polyglyceryl-3 dioleate; Solutol® HS 15 — polyethyleneglycol 660 12-hydroxystearate; (—) is not applicable.

Источник: таблица составлена авторами по собственным данным.

Source: the table is prepared by the authors using their own data.

Таблица 3

Оценка способности к эмульгированию модельных составов систем растворителей (плацебо)

Table 3

Evaluation of the emulsification ability of model solvent system compositions (placebo)

Система растворителей	Визуальная оценка при добавлении воды очищенной (1:10)
Capryol® 90 — Твин-20 (1:1)	Однородное смешивание, образование эмульсии
Kolliphor® RH-40 — Labrafac™ PG (3:1)	
Kolliphor® RH-40 — Peceol® (1:1)	
Kolliphor® RH-40 — Lauroglycol® FCC (1:1)	
Kolliphor® RH-40 — ПЭГ 300 (3:1)	
Kolliphor® RH-40 — ПЭГ 400 (3:1)	
Kolliphor® RH-40 — ПЭГ 600 (3:1)	
Kolliphor® RH-40 — Transcutol® HP(9:1)	
Cremophor® EL — Labrafac™ PG (9:1)	
Labrasol® — Transcutol® HP (1:1)	
Labrasol® — Lauroglycol® FCC (1:1)	
Labrasol® — ПЭГ-300 (1:1)	
Labrasol® — ПЭГ-400 (1:1)	
Labrasol® — ПЭГ-600 (1:1)	
Capryol® 90-Labrasol® (9:1)	Фазовое разделение
Capryol® 90-Labrafac™ PG (1:1)	
Capryol® 90 — Labrafac™ PG (9:1)	
Capryol® 90 — Kolliphor® RH-40 (1:1)	
Capryol® 90 — Твин 80 (1:1)	
Kolliphor® RH-40 — Этилолеат (1:1)	
Kolliphor® RH-40 — МСТ®-70 (1:1)	
Cremophor® EL — Peceol® (1:1)	
Cremophor® EL — Lauroglycol® FCC (1:1)	
Cremophor® EL — ПЭГ 300 (1:1)	
Cremophor® EL — ПЭГ 400 (1:1)	
Cremophor® EL — ПЭГ-600 (1:1)	
Cremophor® EL — Transcutol® P(3:1)	
Cremophor® EL — Этилолеат (1:1)	
Cremophor® EL — МСТ®-70 (1:1)	
Cremophor® EL — Capryol® 90 (1:1)	
Labrasol® — Transcutol® P(3:1)	
Labrasol® — Kollisolv® МСТ — 70 (1:1)	
Labrasol® — Kollisolv® МСТ — 70 (3:1)	
Labrasol® — Этилолеат (1:1)	
Capryol® 90-Labrasol® (3:1)	Образование осадка
Capryol® 90 — Labrafac™ PG (3:1)	
Kolliphor® RH-40 — Labrafac™ PG (1:1)	
Kolliphor® RH-40 — Transcutol® (3:1)	

Примечания: Kolliphor® RH 40 — полиэтиленгликоля глицерингидростеарат или полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло; этилолеат — сложный эфир жирной кислоты, конденсация олеиновой кислоты+этанола; Kollisolv® МСТ-70 — каприловый/каприновый триглицерид; Labrasol® — глицериды каприлокаприол макрогол-8; Capryol® 90 — монокаприлат пропиленгликоля; Cremophor® EL — рицинолеат полиэтиленгликоля глицерин или полиоксил 35 касторовое масло; Transcutol® HP, P — моноэтиловый эфир диэтиленгликоля; Labrafac™ PG — пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат; Peceol® — глицерил моноолеат (тип 40).

Notes: Kolliphor® RH 40 — polyethylene glycol glycerol hydrostearate or polyoxyl 40 hydrogenated castor oil; ethyl oleate — fatty acid ester, condensation of oleic acid+ethanol; Kollisolv® МСТ-70 — caprylic / capric triglyceride; Labrasol® — glycerides capryloCapryol macrogol-8; Capryol® 90 — propylene glycol monocaprylate; Cremophor® EL — polyethyleneglycol ricinoleate glycerin or polyoxyl 35 castor oil; Transcutol® HP, P — diethylene glycol monoethyl ether; Labrafac™ PG — propylene glycol dicaprylate/dicaprate; Peceol® — glyceryl monooleate (type 40).

Источник: таблица составлена авторами по собственным данным.
Source: the table is prepared by the authors using their own data.

Таблица 4

Результаты испытаний модельных составов СЭСД адамантилбромфениламина

Table 4

Test results of model compositions of SEDDS adamantylbromophenylamine

Система растворителей	Показатель растворимости	Визуальная оценка при добавлении воды очищенной (1:10)
Cremophor® EL — Labrafac™ PG (9:1)	Растворим	Образование эмульсии
Kolliphor® RH-40 — Peceol® (1:1)	Растворим при нагревании до 60±0,5 °С	
Kolliphor® RH-40 — ПЭГ 600 (3:1)	Растворим	Образование осадка
Labrasol® — Transcutol® HP (1:1)	Растворим	
Labrasol® — Lauroglycol® FCC (1:1)	Растворим	
Kolliphor® RH-40 — Transcutol® HP (9:1)	Растворим при нагревании до 55±0,5 °С	
Capryol® 90 — Твин-20 (1:1)	Нерастворим	
Kolliphor® RH-40 — Labrafac™ PG (3:1)	Нерастворим	—
Kolliphor® RH-40 — Lauroglycol® FCC (1:1)	Нерастворим	—
Kolliphor® RH-40 — ПЭГ 300 (3:1)	Нерастворим	—
Kolliphor® RH-40 — ПЭГ 400 (3:1)	Нерастворим	—
Labrasol® — ПЭГ-300 (1:1)	Нерастворим	—
Labrasol® — ПЭГ-400 (1:1)	Нерастворим	—
Labrasol® — ПЭГ-600 (1:1)	Нерастворим	—

Примечания: Kolliphor® RH 40 — полиэтиленгликоля глицерингидростеарат или полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло; этилолеат — сложный эфир жирной кислоты, конденсация олеиновой кислоты+этанола; Labrasol® — глицериды каприлокаприол макрогол-8; Capryol® 90 — монокаприлат пропиленгликоля; Cremophor® EL — рицинолеат полиэтиленгликоля глицерин или полиоксил 35 касторовое масло; Transcutol® HP — моноэтиловый эфир диэтиленгликоля; Labrafac™ PG — пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат; Peceol® — глицерил моноолеат (тип 40); Lauroglycol® FCC — монолаурат пропиленгликоля; «—» не применимо.
Notes: Kolliphor® RH 40 — polyethylene glycol glycerol hydrostearate or polyoxyl 40 hydrogenated castor oil; ethyl oleate — fatty acid ester, condensation of oleic acid+ethanol; Labrasol® — glycerides capryloCapryol macrogol-8; Capryol® 90 — propylene glycol monocaprylate; Cremophor® EL — polyethyleneglycol ricinoleate glycerin or polyoxyl 35 castor oil; Transcutol® HP — diethylene glycol monoethyl ether; Labrafac™ PG — propylene glycol dicaprylate/dicaprate; Peceol® — glyceryl monooleate (type 40); Lauroglycol® FCC — propylene glycol monolaurate; (—) is not applicable.
Источник: таблица составлена авторами по собственным данным.
Source: the table is prepared by the authors using their own data.

Согласно полученным результатам, модельный состав СЭСД адамантилбромфениламина представлен в табл. 5.

Для оптимизации количественного состава СЭСД адамантилбромфениламина построена и проанализирована тернарная фазовая диаграмма для системы Cremophor® EL — Labrafac™ PG — ВО (рис. 2).

Таблица 5

Состав СЭСД адамантилбромфениламина, содержащий 10 мг адамантилбромфениламина

Table 5

Composition of the adamantylbromophenylamine SEDDS containing 10 mg of adamantylbromophenylamine

Состав	Масса, г
Адамантилбромфениламин	0,010
Cremophor® EL	0,135
Labrafac™ PG	0,015
Всего:	0,160

Примечания: Cremophor® EL — рицинолеат полиэтиленгликоля глицерин (или полиоксил 35 касторовое масло; Labrafac™ PG — пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат.
Notes: Cremophor® EL — polyethyleneglycol ricinoleate glycerin or polyoxyl 35 castor oil; Labrafac™ PG — propylene glycol dicaprylate/dicaprate.
Источник: таблица составлена авторами по собственным данным.
Source: the table is prepared by the authors using their own data.

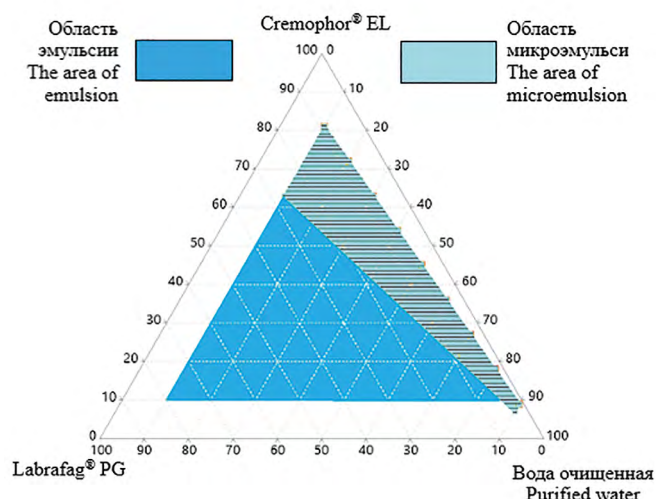


Рис. 2. Тернарная фазовая диаграмма для состава Cremophor® EL — Labrafac™ PG — вода очищенная
Fig. 2. Ternary phase diagram for the composition Cremophor® EL — Labrafac™ PG — Purified water

Примечания: Cremophor® EL — рицинолеат полиэтиленгликоля глицерин (или полиоксил 35 касторовое масло; Labrafac™ PG — пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат.
Notes: Cremophor® EL — polyethyleneglycol ricinoleate glycerin or polyoxyl 35 castor oil; Labrafac™ PG — propylene glycol dicaprylate/dicaprate.

Источник: рисунок подготовлен авторами.
Source: the figure is prepared by the authors.

На представленной диаграмме изображены области образования микроэмульсии и эмульсии для исследуемой системы. Стоит отметить, что в данном составе, Cremophor® EL является эмульгатором, который способствует образованию микроэмульсии, а Labrafac™ PG используется как масляная фаза, улучшающая растворимость и стабильность системы. ВО является дисперсионной средой, необходимой для формирования эмульсии.

Фазовая диаграмма демонстрирует зависимость фазового состояния системы от соотношения её компонентов, где по осям отложены массовые доли эмульгатора Cremophor® EL, масляной фазы Labrafac™ PG и ВО. Анализ диаграммы позволяет выделить две основные области: в центральной части, наблюдается область грубых эмульсий, характеризующихся низкой стабильностью (размер частиц более 200 нм) и требующих механической стабилизации. По периферии же диаграммы, где преобладает одна из фаз, формируется термодинамически устойчивая область микроэмульсий — прозрачных систем с размером частиц менее 200 нм.

Диаграмма демонстрирует, при каких соотношениях компонентов система образует микроэмульсию (прозрачную, термодинамически стабильную) или обычную эмульсию (мутную, менее стабильную).

Для дальнейшей оптимизации, на основании построенной диаграммы, отобраны три состава и проведена оценка времени образования эмульсии из них при добавлении ВО (табл. 6).

Быстрее всего эмульсия образовывалась при перемешивании состава 2. Немного большее времени требовалось составу 3 (на 22 с дольше). Гораздо больше времени для эмульгирования требовалось составу 1 — разница составляет несколько минут. Меньшее количество ПАВ относительно масляной фазы при одинаковом качественном составе ВВ, по сравнению с составами 2 и 3, приводит к увеличению времени образования эмульсии, что подтверждает известные закономерности: увеличение концентрации ПАВ повышает стабильность эмульсии.

**Испытания стабильности модельных составов СЭД адамантилбромфениламина /
Stability tests of model compositions of SEDDS
adamantylbromophenylamine**

На следующем этапе исследования, оценивалась стабильность модельных составов через 2, 4, 6, 8, 12, 24 часа после перемешивания. На протяжении 24 часов все эмульсии оставались стабильными: помутнения раствора, разделения фаз и прочих признаков неустойчивости эмульсий не наблюдалось, что свидетель-

Таблица 6

Составы и время образования эмульсий

Table 6

Compositions and formation times of emulsions

№	Масляная фаза	Поверхностно-активное вещество (эмульгатор)	Соотношение масляной фазы к поверхностно-активное вещество	Время образования эмульсии
1	Labrafac™ PG	Cremophor® EL	3:7	4 мин 10 сек
2	Labrafac™ PG	Cremophor® EL	2:8	1 мин 34 сек
3	Labrafac™ PG	Cremophor® EL	1:9	1 мин 56 сек

Примечания: Cremophor® EL — рицинолеат полиэтиленгликоля глицерин (или полиоксил 35 касторовое масло; Labrafac™ PG — пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат.
Notes: Cremophor® EL — polyethyleneglycol ricinoleate glycerin or polyoxyl 35 castor oil; Labrafac™ PG — propylene glycol dicaprylate/dicaprate.
Источник: таблица составлена авторами по собственным данным.
Source: the table is prepared by the authors using their own data.

Таблица 7

Проведение циклов заморозание-оттаивание

Table 7

Carrying out freeze-thaw cycles

Состав	Наблюдения			
	1-й цикл	2-й цикл	3-й цикл	4-й цикл
1	Прозрачная голубоватая эмульсия, осадок не образовался	Прозрачная голубоватая эмульсия, образование осадка		
2		Прозрачная голубоватая эмульсия, осадок не образовался	Прозрачная голубоватая эмульсия, образование осадка	
3		Прозрачная эмульсия, осадок не образовался		

Источник: таблица составлена авторами по собственным данным.
Source: the table is prepared by the authors using their own data.

ствует о правильном выборе модельных составов на предыдущем этапе разработки.

После оценки стабильности модельных составов оценивалось влияние разведения модельных составов СЭСД адамантилбромфениламина в средах ВО, 0,1 М хлороводородной кислоты и фосфатном буферном растворе (рН 6,8). По результатам проведённого анализа, ни в одном из образцов не образовывался осадок. Все составы эмульсий успешно прошли данное испытание.

Затем проводилось 6 циклов нагревания—охлаждения. По результатам данного испытания, все составы эмульсий, выдержали данное испытание.

Для оценки влияния циклов заморозание—оттаивание на эмульгирующие свойства СЭСД адамантилбромфениламина в виде концентрата проведены соответствующие исследования (табл. 7).

По результатам данного испытания только состав 3 успешно прошёл все 4 цикла испытаний заморозание—оттаивание. Для остальных составов осадок выпадал: после второго цикла (состав 1) и третьего (состав 2) циклов испытаний.

Ограничения исследования / Study limitations

1. При оптимизации состава СЭСД адамантилбромфениламина не применялась теория гидрофильно-липофильного баланса.

2. Проведены испытания визуальной физической стабильности модельных составов СЭСД ада-

мантилбромфениламина, но не оценена химическая стабильность.

3. При оценке физической стабильности модельных составов СЭСД адамантилбромфениламина не измерены их дзета-потенциалы.

Заключение / Conclusion

В ходе проведённых исследований разработан состав жидкой СЭСД адамантилбромфениламина в виде предэмульсионного концентрата: АФС: адамантилбромфениламин — 10,0 мг; ВВ: Cremophor® EL — 135,0 мг; Labrafac™ PG — 15,0 мг. Установлено, что жидкая СЭСД адамантилбромфениламина конечного состава устойчива к различным рН среды и объёмам разведения и остаётся стабильной после шести циклов нагревания до $45 \pm 0,5$ °С — охлаждения до $4 \pm 0,5$ °С, и четырёх циклов заморозания до $-20 \pm 0,5$ °С — оттаивания.

В продолжение работы будут описаны результаты исследований по: определению размера частиц эмульсии, полученной из СЭСД адамантилбромфениламина, методом динамического светорассеяния; адсорбирующей способности инертных пористых носителей для разработанного состава СЭСД ЛС; получению твёрдой лекарственной формы для перорального применения и изучению её кинетики растворения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Гаврилов Д. И. — разработка дизайна исследования, выполнение исследования, анализ полученных результатов, написание текста и редактирование рукописи; Маркеев В. Б. — анализ полученных результатов исследования и редактирование рукописи; Выхристюк М. С. — анализ полученных результатов исследования и написание текста рукописи; Тишков С. В. — разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов, редактирование рукописи; Бlynская Е. В. — разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов, утверждение рукописи; Дорофеев В. Л. — анализ полученных результатов, финальное утверждение рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

Gavrilov DI — development of the research design, execution of the research, analysis of the results obtained, writing the text and editing the manuscript; Markeev VB — analysis of the research results obtained and editing the manuscript; Vykhristyuk MS — analysis of the research results obtained and writing the text of the manuscript; Tishkov SV — development of the research design, analysis of the results obtained, editing the manuscript; Blynskaya EV — development of the research design, analysis of the results obtained, approval of the manuscript; Dorofeev VL — analysis of the results obtained, final approval of the manuscript.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» FGFG-2025-0004 «Поиск и изучение механизмов действия оригинальных лигандов EPAC1, транслокаторного белка (TSPO) 18 кДа, NMDA-рецепторов и рецепторов опознавания паттерна (PRRs), являющихся потенциальными фармакологическими мишенями для терапии заболеваний, в основе патогенеза которых лежат нейродегенерация и нейровоспаление».

Соответствие принципам этики

Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные технологического процесса и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Funding

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies FGFG-2025-0004 "Search and study of the mechanisms of action of original EPAC1 ligands, translocator protein (TSPO) 18 kDa, NMDA receptors and pattern recognition receptors (PRRs), which are potential pharmacological targets for the treatment of diseases whose pathogenesis is based on neurodegeneration and neuroinflammation".

Ethics approval

According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data (technological records), and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study is exempt from ethics approval.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гаврилов Дмитрий Игоревич — к. фарм. н., н. с. лаборатории технологии лекарственных препаратов отдела качества и технологии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gavrilov_di@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-4174>

РИНЦ SPIN-код: 9362-1920

Dmitrii I. Gavrilov — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Researcher of the Laboratory of Drug Technology of the Department of Quality and Technology of Drugs Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: gavrilov_di@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-4174>

RSCI SPIN code: 9362-1920

Маркеев Владимир Борисович — к. фарм. н., с. н. с. лаборатории технологии лекарственных препаратов отдела качества и технологии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: markeev_vb@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2930-9397>

РИНЦ SPIN-код: 6113-2443

Vladimir B. Markeev — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Researcher of the Laboratory of Drug Technology of the Department of Quality and Technology of Drugs Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: markeev_vb@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2930-9397>

RSCI SPIN code: 6113-2443

Выхристюк Максим Сергеевич — аспирант института фармации и биотехнологии Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

e-mail: maxviril@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1326-3124>

РИНЦ SPIN-код: 7153-6125

Maxim S. Vykhristyuk — graduate student at the Institute of Pharmacy and Biotechnology of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

e-mail: maxviril@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1326-3124>

RSCI SPIN code: 7153-6125

Тишков Сергей Валерьевич — к. фарм. н., в. н. с. лаборатории технологии лекарственных препаратов отдела качества и технологии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: tishkov_sv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>
РИНЦ SPIN-код: 5117-7260

Блынская Евгения Викторовна — д. фарм. н., заведующий лабораторией технологии лекарственных препаратов отдела качества и технологии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: blynskaya_ev@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>
РИНЦ SPIN-код: 2616-4690

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

Sergey V. Tishkov — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Researcher of the Laboratory of Drug Technology of the Department of Quality and Technology of Drugs Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: tishkov_sv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>
RSCI SPIN code: 5117-7260

Evgenia V. Blynskaya — PhD, Dr. Sci. (Pharm.), Head of the Laboratory of Drug Technology of the Department of Quality and Technology of Drugs Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: blynskaya_ev@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>
RSCI SPIN code: 2616-4690

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
RSCI SPIN code: 3237-7268

Список литературы / References

1. Гаврилов Д.И., Тишков Т.В., Блынская Е.В. и др. Разработка подходов к созданию самоэмульгирующихся систем доставки лекарственных средств. *Фармацевтическое дело и технология лекарств*. 2023;1:34-42. [Gavrilov DI, Tishkov SV, Blynskaya EV, et al. Development of approaches to the creation of self-emulsifying drug delivery systems. *Farmaceuticheskoe delo i tekhnologiya lekarstv = Pharmaceutical Business and Drug Technology*. 2023;1:34-42 (In Russ.)]. doi: 10.33920/med-13-2301-03.
2. Гаврилов Д.И., Тишков Т.В., Блынская Е.В. и др. Вспомогательные вещества, применяемые для создания самоэмульгирующихся систем доставки лекарственных средств. *Фармацевтическое дело и технология лекарств*. 2023;1:25-33. [Gavrilov DI, Tishkov SV, Blynskaya EV, et al. Excipients used to create self-emulsifying drug delivery systems. *Farmaceuticheskoe delo i tekhnologiya lekarstv = Pharmaceutical Business and Drug Technology*. 2023;1:25-33 (In Russ.)]. doi: 10.33920/med-13-2301-02.
3. Bhalani DV, Nutan B, Kumar A, Singh Chandel AK. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*. 2022 Aug 23;10(9):2055. doi: 10.3390/biomedicines10092055.
4. Koli AR, Ranch KM, Patel HP, et al. Oral bioavailability improvement of felodipine using tailored microemulsion: Surface science, *ex vivo* and *in vivo* studies. *Int J Pharm*. 2021 Mar 1;596:120202. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120202.
5. Koehl NJ, Henze LJ, Kuentz M, et al. Supersaturated Lipid-Based Formulations to Enhance the Oral Bioavailability of Venetoclax. *Pharmaceutics*. 2020 Jun 18;12(6):564. doi: 10.3390/pharmaceutics12060564.
6. Kesharwani R, Jaiswal P, Patel DK, et al. Lipid-Based Drug Delivery System (LBDDS): An Emerging Paradigm to Enhance Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *Biomedical Materials & Devices*. 2023; 1:648-663. doi: 10.1007/s44174-022-00041-0.
7. Postina A, To D, Zöller K, Bernkop-Schnürch A. Oral peptide drug delivery: design of SEDDS providing a protective effect against intestinal membrane-bound enzymes. *Drug Deliv Transl Res*. 2025 Apr 24. doi: 10.1007/s13346-025-01852-6.

8. Laffleur F, Millotti G, Lagast J. An overview of oral bioavailability enhancement through self-emulsifying drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2025 May;22(5):659-671. doi: 10.1080/17425247.2025.2479759.
9. Sandmeier M, Wong ET, Nikolajsen GN, et al. Oral formulations for cannabidiol: Improved absolute oral bioavailability of biodegradable cannabidiol self-emulsifying drug delivery systems. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2025 Nov;255:114879. doi: 10.1016/j.colsurfb.2025.114879.
10. Mohamad Sukri N, Abd Rahim N, El Enshasy HA, et al. Comparative review of translational approaches in lipid-based and water-based encapsulation strategies for coenzyme Q10. *Drug Deliv Transl Res*. 2026 Feb;16(2):415-438. doi: 10.1007/s13346-025-02015-3.
11. Патент РФ на изобретение № 2376986/ 27.12.09. Бюл. № 36. Середенин С.Б., Пятин Б.М., Авдюнина Н.И., Алексеев К.В., Грушевская Л.Н., Сульдин А.С. Фармацевтическая композиция на основе ладастена. [Patent RUS № 2376986/ 27.12.09. Byul. №36 Seredenin SB, Pyatin BM, Avdyunina NI, Alekseev KV, Grushevskaya LN, Suldin AS. Pharmaceutical composition based on ladasten. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2376986&TypeFile=html. Ссылка активна на 15.05.2026.
12. Сульдин А.С. Создание твёрдых лекарственных форм ладастена и комбинированного препарата психотропного действия: дис. на соискание учёной степени канд. фарм. наук. Пермь; 2015. [Suldin AS. Development of solid dosage forms of ladasten and a combined drug with psychotropic action. (dissertation) Perm; 2015. (In Russ.)].
13. Морозов И.С. Фармакология адамтанов / Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Волгоград: Волгоградская медицинская академия, 2001. 320 с. [Morozov IS. Farmakologiya adamantanov / Morozov IS, Petrov VI, Sergeeva SA. Volgograd: Volgograd medical academy, 2001. (In Russ.)].