

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-85-92>

# Разработка технологии и исследование комбинированных таблеток с модифицированным высвобождением преднизолона и лоратадина

В. В. Давыдова<sup>1</sup>, Э. Ф. Степанова<sup>1</sup>, А. М. Шевченко<sup>1</sup>, А. С. Чиряпкин<sup>1</sup>, А. П. Плетень<sup>2</sup>, А. А. Прокопов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 357532 Пятигорск, пр-кт Калинина, 11;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

**Контакты:** Элеонора Федоровна Степанова [efstepanova@yandex.ru](mailto:efstepanova@yandex.ru)

**Введение.** Аллергия является глобальной медико-социальной проблемой. Согласно международной статистике за последние десятилетия количество аллергических заболеваний резко увеличилось. В последние годы отмечен наибольший рост заболеваемости бронхиальной астмой, поллинозом и дерматозами. В настоящее время достигнут значительный успех в понимании причин и механизмов развития аллергического воспаления и формировании подходов к лечению аллергических заболеваний. Среди антигистаминных лекарственных средств II поколения выделяется лоратадин – эффективный противоаллергический препарат. Однако на фармацевтическом рынке ассортимент его лекарственных форм невелик – препарат выпускается в виде таблеток, капсул и сиропа. Преднизолон – лекарственное средство, которое быстро справляется с аллергической реакцией и помогает предотвратить возникновение нежелательных осложнений. В связи с этим предложено разработать таблетированную лекарственную форму комбинированного состава. При разработке модельных составов таблеток с напесованным покрытием использовали комбинированную технологию. Высвобождение и количественное содержание действующих веществ из модельных таблеток различного состава определяли с применением теста «Растворение» и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии соответственно.

**Цель исследования** – разработка таблеток комбинированного состава, включающих лоратадин и преднизолон. **Материалы и методы.** При разработке модельных составов таблеток с напесованным покрытием использовали комбинированную технологию. Высвобождение действующих веществ из таблеток подтверждали тестом «Растворение» в среде растворения 0,1 М хлористоводородной кислоте (HCl). Количественное содержание действующих веществ в лекарственной форме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Результаты.** Проведенные исследования позволили определить состав комбинированных таблеток, обеспечивающий первоначальное высвобождение преднизолона и последующее – лоратадина. В тесте «Растворение» выбранный модельный состав таблеток № 1 обеспечивал высвобождение 84,4 % преднизолона и 81,5 % лоратадина соответственно на 10-й и 30-й мин.

**Заключение.** Продемонстрирована возможность получения таблетированной лекарственной формы, обеспечивающей последовательное высвобождение действующих веществ.

**Ключевые слова:** преднизолон, лоратадин, таблетки с модифицированным высвобождением

**Для цитирования:** Давыдова В. В., Степанова Э. Ф., Шевченко А. М. и др. Разработка технологии и исследование комбинированных таблеток с модифицированным высвобождением преднизолона и лоратадина. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(2):85–92.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-85-92>

## Development of technology and study of combination tablets of prednisolone and loratadine with modified release

Victoria V. Davydova<sup>1</sup>, Eleonora F. Stepanova<sup>1</sup>, Alexander M. Shevchenko<sup>1</sup>, Aleksey S. Chiriapkin<sup>1</sup>, Anatoliy S. Pleteny<sup>2</sup>, Aleksey A. Prokopov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volga State Medical University of Ministry of Health of Russia; 11 Kalinina Prospekt, Pyatigorsk 357532, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

**Contacts:** Eleonora Fedorovna Stepanova [efstepanova@yandex.ru](mailto:efstepanova@yandex.ru)

**Background.** Allergies are a global medical and social problem. According to international statistics, the number of allergic diseases has increased dramatically in recent decades. In recent years, the largest increase in the incidence of bronchial asthma, pollinosis and dermatoses has been noted. Currently, significant success has been achieved in understanding the causes and mechanisms of allergic inflammation and in forming approaches to the treatment of allergic diseases. Among second-generation antihistamines, loratadine, an effective antiallergic drug, is excreted. However, in the pharmaceutical market, the range of its dosage forms is small – the drug is available in the form of tablets, capsules and syrup. Prednisolone is a drug that quickly copes with an allergic reaction and helps prevent unwanted complications. In this regard, it is proposed to develop a tablet dosage form of a combined composition. Combined technology was used in the development of model compacted tablet formulations. The release and assay of active ingredients from model tablets of different compositions were determined using the Dissolution test and by high performance liquid chromatography, respectively.

**Aim.** Development of loratadine and prednisolone tablets of the combined structure.

**Materials and methods.** Combined technology was used in the development of model compacted tablet formulations. The release of the active ingredients from the tablets was confirmed by the Dissolution test in HCl dissolution medium (0.1 M). The assay of the active ingredients in the formulation was determined by high performance liquid chromatography.

**Results.** The conducted studies made it possible to determine the composition of the combined tablets, which ensures the initial release of prednisolone and the subsequent release of loratadine. In the Dissolution test, the chosen model composition of tablets No. 1 provided release of 84.4 % prednisolone and 81.5 % loratadine, respectively, at the 10th and 30th minutes.

**Conclusion.** The possibility of preparing a tablet dosage form providing a sequence of release of active substances has been demonstrated.

**Keywords:** prednisolone, loratadine, modified release tablets

**For citation:** Davydova V.V., Stepanova E.F., Shevchenko A.M. et al. Development of technology and study of combination tablets of prednisolone and loratadine with modified release. *Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2024;23(2):85–92. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-85-92>

## Введение

Изменение экологии, загрязнение окружающей среды, появление новых синтезированных веществ, различных бытовых средств, изменение качества питания и многие другие факторы способствуют развитию аллергических заболеваний, количество которых в последнее время резко увеличилось [1–3]. В большинстве стран в лечении аллергии основное место занимают антигистаминные препараты II поколения (азеластин, акривастин, лоратадин, цетиризин и эбастин) [4–8]. Сегодня одним из самых безопасных и эффективных антигистаминных средств признан лоратадин [9, 10]. Относительно большой период полувыведения препарата из организма позволяет сократить количество его приемов до 1 раза в день. При лечении аллергических заболеваний также всегда была велика и многопланова роль глюкокортикоидов [11, 12]. В настоящее время на фармацевтическом рынке системные глюкокортикоиды представлены в виде различных лекарственных форм: инъекций, в том числе депо-форм, интраназальных средств и пероральных вариантов,

которые следует признать предпочтительными в связи с определенной рациональностью при варьировании курсом лечения и необходимостью корректировки доз. В связи с этим появляется возможность и целесообразность создания комбинированных лекарственных форм для лечения аллергических заболеваний. Предполагается, что разрабатываемая таблетированная лекарственная форма обеспечит первоначальное высвобождение преднизолона и последующее растворение лоратадина, механизм действия которых обуславливает подавление синтеза медиаторов воспаления, поступающих в синаптическую щель и предотвращение связывания их с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами на постсинаптической мембране клеток. В настоящей статье рассмотрена возможность разработки таблетированной лекарственной формы с напессованной оболочкой, в состав покрытия которой введен преднизолон, а в ядро – лоратадин.

**Цель исследования** – разработка таблеток комбинированного состава, включающих лоратадин и преднизолон.

## Материалы и методы

Лоратадин (этиловый эфир 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11Н-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-илиден)-1-пиперидинкарбоновой кислоты) – противоаллергическое средство пролонгированного действия, блокатор  $H_1$  – гистаминовых рецепторов [7].

Преднизолон (11β)-11,17,21-Тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион) – синтетический глюкокортикоидный препарат, дегидрированный аналог гидрокортизона, препарат группы системных кортикостероидов, обладает противовоспалительным, противоаллергическим и иммунодепрессивным действием [13].

При разработке модельных составов таблеток с напесованным покрытием использовали комбинированную технологию. Для получения покрытия опытных образцов таблеток применили метод влажной грануляции, при разработке таблеток-ядер – технологию прямого прессования. Эффект пролонгирования обеспечивался за счет образования набухающей гидрофильной матрицы с помощью различных комбинаций производных целлюлозы.

При изготовлении опытных образцов таблеток для создания покрытия использовали: преднизолон (серия: K04F20191106, Henan Lihua Pharmaceutical Co. Ltd, Китай), лактозу (Ph. Eur, USP/NF, Таблетоза® 80, Molkerei MEGGLE, Германия), фосфат кальция двузамещенный (ГОСТ 3204, «Химмед», Россия), повидон Kollidon® 90 (Ph. Eur, USP/NF, BASF, Германия), Kollidon 64 VA (Ph. Eur, USP/NF, BASF, Германия), поливинилпирролидон (К-30) (Ph. Eur, USP/NF, ISP, США), натрия стеарилфумарат (Ph. Eur., USP/NF, Nitika Pharmaceutical PVT, Ltd, Индия).

При получении составов таблеток-ядер применили лоратадин (серия 10121, АО «Активный компонент», Россия), микрокристаллическую целлюлозу (102, 978-5-00218-376-0) (Eur, USP/NF, Blanver, Бразилия), гидроксиэтилцеллюлозу (Ph. Eur, USP/NF), гидроксипропилметилцеллюлозу (Ph. Eur, USP/NF, Venecel Ashland, Германия), магния стеарат (ГОСТ 32770), кроскармеллозу натрия (примеллозу, Ph. Eur, USP/NF, Cargil, Нидерланды), натрия гидрокарбонат (Ч или ХЧ, ГОСТ), лимонную кислоту (ГОСТ 31726–2012, Prime Chemicals Group), полипласдон XL-10 (Ph. Eur, USP/NF ISP, США).

Высвобождение действующих веществ (ДВ) из таблеток изучали с применением теста «Растворение» согласно ОФС 1.4.2.0014 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», используя прибор «Вращающаяся корзинка» – определитель РС-1 (ООО «Партнер Про», Россия) при режиме перемешивания – 100 об/мин [14]. В качестве среды растворения использовали 0,1 М раствор хлористоводород-

ной кислоты (рН 1,2). Анализируемую таблетку, содержащую преднизолон (10 мг) и лоратадин (10 мг), помещали в корзинку, которую опускали в среду растворения объемом 900 мл (при температуре  $37 \pm 0,5$  °С) и приводили во вращение. Каждые 10 мин отбирали пробу для анализа объемом 5 мл в течение 60 мин для количественного определения ДВ, перешедших в раствор, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). После каждого отбора пробы объем восполняли 5 мл свежей среды растворения, и продолжали проведение теста. Непосредственно перед проведением ВЭЖХ рН анализируемой пробы доводили до нейтральной среды (рН 6–7), добавляя несколько капель 1 М раствора натрия гидроксида, затем фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм (Interlab, Россия).

ВЭЖХ-анализ осуществляли на жидкостном хроматографе «Хромос ЖХ-301» (ООО «Хромос Инжиниринг», Россия), оснащенном ультрафиолетовым детектором ECD2600 в изократическом режиме элюирования. В качестве подвижной фазы (ПФ) использовали смесь, состоящую из буферного раствора и ацетонитрила в объемном соотношении 60:40. Буферный раствор готовили путем растворения 6,8 г калия дигидрофосфата в 500 мл воды, доводили рН раствора до  $2,80 \pm 0,05$  фосфорной кислотой и разбавляли водой до 1000 мл. Неподвижной фазой являлась колонка Luna C18 150 × 4,6 мм (Phenomenex, США) с размером частиц 5 мкм. Продолжительность анализа составляла около 20 мин, температура колонки 25 °С, объем вводимой пробы 20 мкл, длина волны детектирования 220 нм. Использованная методика основана на способе ВЭЖХ-анализа субстанции лоратадина (ФС. 2.1.0126.18 «Лоратадин»), в которой изменен элюент [14]. Это потребовалось для получения удовлетворительных хроматографических характеристик пиков лоратадина и преднизолона при их совместном анализе: эффективность более 5000 теоретических тарелок, коэффициент асимметрии для пиков соединений не превышает 1,5.

Для приготовления раствора стандартного образца (СО) лоратадина и преднизолона примерно 20 мг (точная навеска) лоратадина или преднизолона помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Прибавляли 70 мл метанола, перемешивали до полного растворения и доводили до метки метанолом. Затем 2,5 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили раствор до метки ПФ.

Расчет высвободившегося в среду растворения лоратадина и преднизолона из разработанных таблеток комбинированного состава (X, %) проводили, используя формулу

$$X = \frac{(S_x \times a_o \times 2,5 \times 900)}{(S_o \times 100 \times 50 \times P)} \times 100 \% = \frac{S_x \times a_o \times 0,45}{(S_o \times P)} \times 100 \%,$$

где  $S_x$  — площадь пика лоратадина или преднизолона на хроматограмме испытуемого раствора;  $S_o$  — площадь пика раствора, соответствующего СО;  $a_o$  — навеска СО лоратадина или преднизолона, мг;  $P$  — заявленное содержание лоратадина и преднизолона в таблетке, мг.

### Результаты и обсуждение

При создании таблеток с напесованной оболочкой необходимо было разработать технологию получения таблеток-ядер. Для повышения биодоступности, увеличения стабильности субстанций и создания их пролонгированных форм часто используют твердые дисперсии (ТД), которые входят в состав таблеток, капсул, пеллет и др. [15, 16]. Для обеспечения пролонгированного эффекта в ядро таблетки включили лоратадин в виде ТД состава: лоратадин + лактоза + глицерилмоностеарат Cutina (1:1:1), приготовленной по методике исследования [17]. При разработке таблеток-ядер использовали технологию прямого прессования. Такой наиболее значимый в таблетировании технологический прием способен обеспечить более быстрый результат и экономический приоритет данной технологической схемы. Эффект последующего высвобождения лоратадина предполагалось создать за счет образования набухающей гидрофильной матрицы с помощью различных комбинаций производных целлюлозы — гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы. В состав матричного ядра включили также дезинтегранты (смесь натрия гидрокарбоната и лимонной кислоты, натрия кроскармеллозу, полипласдон XL-10) и смазывающий компонент (магния стеарат) (табл. 1).

Компоненты, входящие в составы ядер (см. табл. 1), взвешивали, помещали в ступку, перемешивали. Все ингредиенты просеивали сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм. Таблетки-ядра (масса ≈ 120–140 мг) прессовали на таблеточной машине РТМ-12 на пресс-инструменте двояковогнутой формы диаметром 7 мм.

При разработке составов покрытия применили технологию влажной грануляции. Поскольку преднизолон малорастворим в воде, решили поместить его в 1-й слой оболочки без компонентов, замедляющих его высвобождение. Гранулят для покрытия получали следующим образом: все ингредиенты просеивали через сито с диаметром отверстий 0,5 мм, взвешивали (см. табл. 1), помещали в ступку и пере-

мешивали. Каждую композицию увлажняли 10 % водными растворами полимеров (10 % от массы от количества смеси), тщательно перемешивали до получения однородной массы. Полученную массу гранулировали сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм, сушили в течение 10 мин при температуре 40–50 °С и снова протирали через сито (диаметр отверстий 1 мм). Полученные гранулы высушивали при температуре 50 °С до остаточной влажности не более 3,0 % и опудривали натрия стеарилфумаратом.

Таблетки с напесованным покрытием получали с использованием двояковогнутого пресс-инструмента диаметром 10 мм. Таблетирование проводили также на ротационной таблеточной машине РТМ-12, для этого загружали 1/2 покрытия в матрицу на 10 мм, затем фиксировали таблетки-ядра по центру, загружали оставшуюся 1/2 часть покрытия и окончательно прессовали.

Как видно из табл. 1, опытные образцы таблеток представлены разным содержанием вспомогательных компонентов, которые оказывают влияние на скорость высвобождения ДВ из лекарственной формы.

Профили высвобождения ДВ из модельных таблеток различного состава, изученные с применением теста «Растворение» на приборе «Вращающаяся корзинка», представлены на рис. 1–5. В качестве примера приведена хроматограмма таблеток 1-го состава (рис. 6).

Всего изучено 5 модельных составов таблеток с разным содержанием вспомогательных веществ и соотношением компонентов. Установлено, что модельные составы № 3–5 не обеспечивали эффект последовательного высвобождения ДВ, что не отвечало задачам исследования. Начальное растворение преднизолона и последующее лоратадина наблюдали в модельных составах № 1 и 2, причем наибольшую разницу во времени высвобождения ДВ показал состав № 1 (табл. 2).

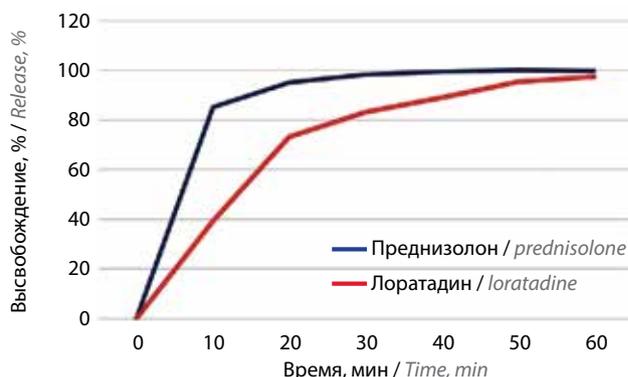


Рис. 1. Профили высвобождения преднизолона и лоратадина из таблетки (состав № 1)

Fig. 1. Prednisolone and Loratadine Release Profiles from Tablet (composition No. 1)

Таблица 1. Модельные составы комбинированных таблеток (диаметр 10 мм) с преднизолоном и лоратадином

Table 1. Model formulations of combination tablets (diameter 7 mm) with prednisolone and loratadine

Наименование сырья и материалов Description of raw materials and materials	Содержание, мг Content, mg				
	1	2	3	4	5
<b>Оболочка:</b> Shell:					
Преднизолон Prednisolone	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Лактоза Lactose	140,0	100,0	120,0	130,0	50,0
Кальция фосфат двузамещенный Calcium phosphate disubstituted	50,0	90,0	70,0	60,0	140,0
Kollidon® 90 (10 % водный) Kollidon® 90 (10 % aqueous)	2,0	–	–	–	2,0
Kollidon 64 VA BASF (10 % водный) Kollidon 64 VA BASF (10 % aqueous)	–	2,0	–	2,0	–
PVP K-30 Biohemica (10 % водный) PVP K-30 Biohemica (10 % aqueous)	–	–	2,0	–	–
Стеарил фумарат Na Sodium stearyl fumarate	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Масса таблетки Tablet weight	203,6	203,6	203,6	203,6	203,6
<b>Ядро (диаметр 7 мм):</b> Tablet core (diameter 7 mm):					
Лоратадин (твердая дисперсия) (лоратадин + лактоза + Cutina 1:1:1) Loratadine (solid dispersion) (loratadine + lactose + Cutina 1:1:1)	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Микрокристаллическая целлюлоза-102 Microcrystalline cellulose-102	20,0	30,0	30,0	20,0	30,0
Гидроксиэтилцеллюлоза Hydroxyethyl cellulose	10,0	10,0	10,0	20,0	10,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза Hydroxypropylmethylcellulose	20,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Кроскармеллоза натрия Croscarmellose sodium	25,0	–	–	–	35,0
Смесь гидрокарбоната натрия (NaHCO <sub>3</sub> ) и лимонной кислоты Sodium (NaHCO <sub>3</sub> ) hydrogencarbonate/citric acid mixture	–	13,0 10,0	–	20,0 15,0	–
Polyplasdone XL-10	–	–	25,0	–	–
Стеарат магния Magnesium stearate	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Масса ядра Tablet weight	105,7	103,7	105,7	115,7	115,7

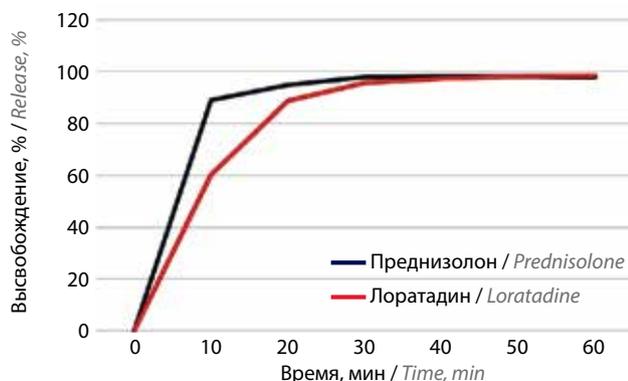


Рис. 2. Профили высвобождения преднизолона и лоратадина из таблетки (состав №2)

Fig. 2. Prednisolone and loratadine release profiles from tablet (composition No. 2)

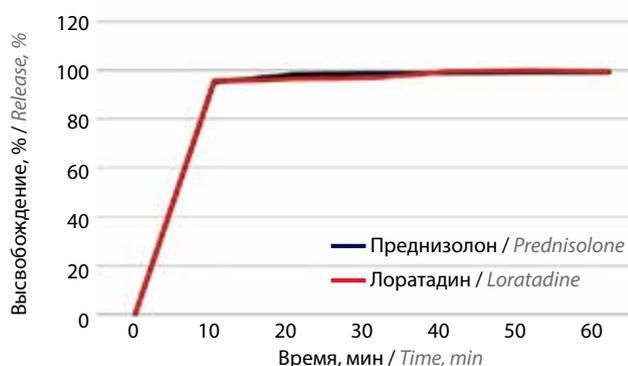


Рис. 3. Профили высвобождения преднизолона и лоратадина из таблетки (состав №3)

Fig. 3. Prednisolone and loratadine release profiles from tablet (composition No. 3)

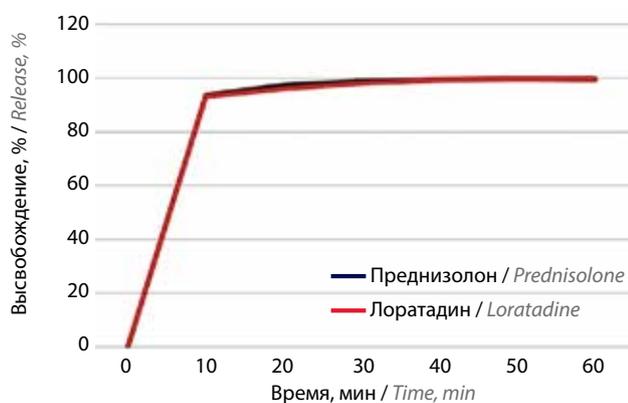


Рис. 4. Профили высвобождения преднизолона и лоратадина из таблетки (состав №4)

Fig. 4. Prednisolone and loratadine release profiles from tablet (composition No. 4)

Указанный состав обеспечивал высвобождение преднизолона (84,4 %) и лоратадина (81,5 %) соот-

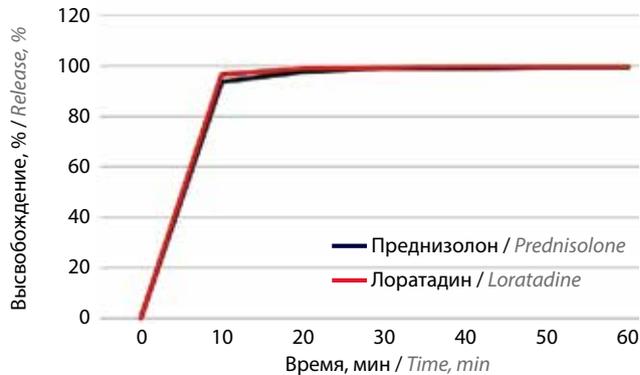


Рис. 5. Профили высвобождения преднизолона и лоратадина из таблетки (состав №5)

Fig. 5. Prednisolone and loratadine release profiles from tablet (composition No. 5)

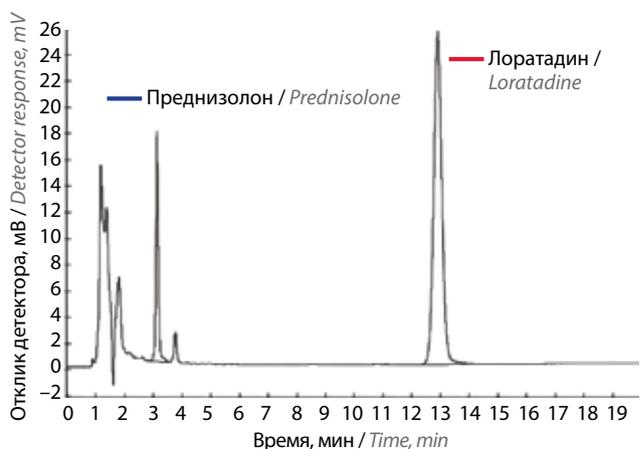


Рис. 6. Хроматограмма таблеток 1-го состава (время отбора пробы – 60 мин)

Fig. 6. Chromatogram of tablets of composition 1 after 60 minutes

ветственно на 10-й и 30-й минутах, что, по-видимому, обусловлено превалированием в оболочке водорастворимых компонентов, не препятствующих набуханию ядра. Различные виды оболочек существенно не влияли на процесс высвобождения преднизолона из лекарственной формы. Последующее растворение лоратадина осуществлялось за счет набухающей матрицы ядра.

### Заключение

С учетом известных фармакологических свойств исследуемых компонентов с помощью оригинального технологического приема двухслойного таблетирования достигнута полнота и последовательность высвобождения ДВ из лекарственной формы, что предполагает достижение синергизма и комплексность действия, а также обеспечивает комфортность приема препаратов.

Таблица 2. Высвобождение действующих веществ из комбинированных таблеток модельного состава № 1

Table 2. Release rate of active ingredients from combination tablets of model composition No. 1

Время, мин Time, min	Доля высвободившегося действующего вещества, % ?						
	1	2	3	4	5	6	Среднее
<b>Преднизолон</b> Prednisolone							
10	85,8	83,0	85,2	82,5	87,2	82,7	84,4
20	95,6	94,5	94,0	92,8	96,4	93,9	94,5
30	97,2	97,3	98,7	97,9	98,2	96,5	97,6
40	98,8	98,4	99,5	98,6	98,7	97,3	98,6
50	100,6	99,0	99,2	98,8	99,1	98,6	99,2
60	100,0	98,7	99,3	98,0	98,9	98,4	98,9
<b>Лоратадин</b> Loratadin							
10	36,7	43,0	35,4	34,2	38,5	37,0	37,5
20	69,5	73,6	71,9	70,8	73,6	68,8	71,4
30	80,6	84,2	82,6	80,0	81,9	79,6	81,5
40	85,1	89,5	88,7	85,6	88,8	86,1	87,3
50	93,2	95,1	94,5	92,5	94,0	92,9	93,7
60	95,9	96,3	96,8	94,4	95,5	95,2	95,7

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Ильина Н.И. Аллергия в России сегодня: проблемы и решения. Российский аллергологический журнал 2022;19(3):285–8. DOI: 10.36691/RJA1566  
Ilyina N.I. Allergies in Russia today: Problems and solutions. Rossijskij allergologicheskij zhurnal = Russian Allergological Journal 2022;19(3):285–8. (In Russ.). DOI: 10.36691/RJA1566
- Bayar M.N., Cingi C., Scadding G. Allergic rhinitis during pregnancy. Turk J Pharm Sci 2021;18(4):492–7. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2020.33254
- Keshav K.G., Shahram A. Medical management of rhinitis in pregnancy. Am J Transl 2022;14(10):7199–207. DOI: 10.1016/j.anl.2022.01.014
- Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике. Дискуссионные вопросы. Взгляд врача на привычные препараты. Лечащий врач 2010;(7):71–3. Revyakina V.A. Antihistamines in clinical practice. Discussion issues. The doctor's view on the usual drugs. Lechashij vrach = Attending physician 2010;(7):71–3. (In Russ.).
- Оконенко Т.И., Костыркин М.А. Маркетинговый анализ ассортимента антигистаминных лекарственных средств на примере аптеки. Международный журнал экспериментального образования 2015;(11):208–11. Okonenko T.I., Kostyrkin M.A. Marketing analysis of the range of antihistamines on the example of a pharmacy. International Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovaniija = Journal of Experimental Education 2015;(11):208–11. (In Russ.).
- Leonard B., Kenneth W.L., Steve B. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. Med Lett Drugs Ther 2021;63(1622):57–64. DOI: 10.2165/00003495-200565020-00004
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Сочетанная терапия для лечения ОРВИ: анализ комбинированного комплекса Анви-Макс. Медицинский алфавит 2020;(21):33–48. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-21-33-48  
Gromova O.A., Torshin I.Yu. Combination therapy for the treatment of ARVI: analysis of the combined complex of AnviMax. Medicinskij alfavit = Medical Alphabet 2020;(21): 33–48 (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-21-33-48
- Клеменов А.В. Тактика лечения аллергических заболеваний во время беременности. Лечебное дело 2021;(1):625–30. Klemenov A.V. Tactics for the treatment of allergic diseases during pregnancy. Lechebnoe delo = Medical Case 2021;(1): 625–30. (In Russ.).
- Weili D., Ni Zh., Xiaoyan Q., Jingpeng C. Effect of mometasone furoate combined with loratadine and montelukast sodium on inflammatory factors and pulmonary function in children with allergic rhinitis. Br J Hosp Med (Lond) 2022;83(2):1–9. DOI: 10.12968/hmed.2021.0570

10. AlMasoud N., Bakheit A.H., Alshammari M.F.M. et al. Loratadine. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol 2022;(47):55–90. DOI: 10.1016/bs.podrm.2021.10.002
11. Rodriguez-Martinez C.E., Sossa-Briceño M.P., Castro-Rodriguez J.A. Dexamethasone or prednisolone for asthma exacerbations in children: A cost-effectiveness analysis. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(7):1617–23. DOI: 10.1002/ppul.24817
12. Kieffer T.E., Chin P.Y., Green E.S. et al. Prednisolone in early pregnancy inhibits regulatory T cell generation and alters fetal and placental development in mice. *Mol Hum Reprod* 2020;26(5):340–52. DOI: 10.1093/molehr/gaaa019
13. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Малякина Э.А. и др. Применение глюкокортикоидов в комплексной терапии COVID-19. *Медицинский совет* 2023;17(6):52–6. DOI: 10.21518/ms2022-049  
Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Malyakina E.A. et al. The use of glucocorticoids in the complex therapy of COVID-19. *Medicinskij sovet = Medical Council* 2023;17(6):52–6. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2022-049
14. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>.  
State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XV edition. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>.
15. Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В. и др. Фармацевтическая технология. Таблетки. М.: ИФТ, 2015; 672 с. Alekseev K.V., Kedik S.A., Blynskaya E.V. et al. *Pharmaceutical technology. Tabletes*. Moscow: IFT, 2015; 672 p. (In Russ.).
16. Шикова Ю.В., Кадыров А.Р., Зайцева О.Е. и др. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ – высокомолекулярных соединений. *Здоровье и образование в XXI веке* 2018;20(1):222–6. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1  
Shikova Yu.V., Kadyrov A.R., Zaitseva O.E. et al. Use of modern excipients – high molecular weight compounds in the technology of preparing medicinal products. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in the 21st Century* 2018;20(1):222–6. (In Russ.). DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1
17. Силаева С.Ю., Беленова А.С., Сливкин А.И. и др. Применение твердых дисперсных систем в фармации. *Конденсированные среды и межфазные границы* 2020;22(2):173–81. DOI: 10.17308/kcmf.2020.22/2820  
Silaeva S.Yu., Belenova A.S., Slivkin A.I. et al. Use of solid dispersion systems in pharmacy. *Kondensirovannye sredy i mezhfaznye granicy = Condensed media and interfacial boundaries* 2020;22(2):173–81. (In Russ.) DOI: 10.17308/kcmf.2020.22/2820

#### Вклад авторов

В.В. Давыдова: написание текста рукописи, проведение технологической части работы, редактирование статьи;  
 Э.Ф. Степанова: разработка дизайна исследования, редактирование статьи;  
 А.М. Шевченко: помощь в проведении технологической части работы, редактирование статьи;  
 А.С. Чиряпкин: проведение химико-аналитической части работы, осуществление фармакопейного анализа и интерпретация результатов, редактирование статьи;  
 А.П. Плетень: редактирование статьи;  
 А.А. Прокопов: редактирование статьи.

#### Author's contributions

V.V. Davydova: writing the text of the manuscript, carrying out the technological part of the work, editing of the article;  
 E.F. Stepanova: development of the study design, editing of the article;  
 A.M. Shevchenko: assistance in carrying out the technological part of the work, editing of the article;  
 A.S. Chiriapkin: chemical and analytical part of the work, pharmacopoeial analysis and interpretation of the results, editing of the article;  
 A.P. Pleten: editing of the article;  
 A.A. Prokopov: editing of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Давыдова / V.V. Davydova: <https://orcid.org/0000-0002-7992-2010>  
 Э.Ф. Степанова / E.F. Stepanova: <https://orcid.org/0000-0002-4082-3330>  
 А.М. Шевченко / A.M. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8373-5907>  
 А.С. Чиряпкин / A.S. Chiriapkin: <https://orcid.org/0000-0001-8207-2953>  
 А.П. Плетень / A.A. Pleten: <https://orcid.org/0000-0003-4991-2150>  
 А.А. Прокопов / A.A. Prokopov: <https://orcid.org/0000-0003-0099-3690>

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.10.2023. Принята в печать: 26.02.2024.  
 Article received: 16.10.2023. Accepted for publication: 26.02.2024.