



DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.4.14393>
УДК 615.2:615.4

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРОТИДІАБЕТИЧНОЇ ДІЇ У ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТОК

Є. П. Богуславський

Київський національний університет технологій та дизайну
y.bohuslavskiy@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
17.07.2023
Після доопрацювання / Revised:
13.09.2023
Прийнято до друку / Accepted:
18.09.2023

Ключові слова:

лікарський засіб протидіабетичної дії;
таблетки-ядра;
таблетки;
допоміжні речовини;
фармако-технологічні показники;
показники якості;
математичне моделювання;
статистичний аналіз;
дисперсійний аналіз;
функція бажаності;
активний фармацевтичний інгредієнт;
метод пресування.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи – відбір допоміжних речовин, вивчення їх впливу на фармако-технологічні показники таблетмаси і таблеток лікарського засобу протидіабетичної дії.

Матеріали і методи. В експериментах використано допоміжні речовини з груп наповнювачів, розпушувачів та ковзних речовин, а також магнію стеарат як змащувальна речовина. Дослідження проведено на сучасному обладнанні: таблетпрес (Korsh XL-100, Німеччина); для визначення насипної густини (ERWEKA SVM 202, Німеччина); текучості порошків (ERWEKA GT, Німеччина); стійкості до роздавлювання (ERWEKA TBH-525 WTO, Німеччина); стираності (ERWEKA TAR 200, Німеччина); розпадання (ERWEKA ZT 33, Німеччина). Діючою речовиною таблеток лікарського засобу протидіабетичної дії є фармацевтично прийнятний активний фармацевтичний інгредієнт у перерахуванні на вміст дапагліфлозину 5 мг. Експериментальні дані піддавали статистичній обробці методом дисперсійного аналізу. Побудовано функцію бажаності.

Результати й обговорення. За результатами статистичної обробки експериментальних даних дослідили вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні показники таблетмаси (насипна густина, густина після ущільнення, текучість, кут природного укусу), процес таблетування і таблетки (зовнішній вигляд, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання). З використанням функції бажаності показано вплив досліджуваних факторів на узагальнені показники якості.

Висновки. Вивчено вплив допоміжних речовин з груп наповнювачів, розпушувачів та ковзних речовин на фармако-технологічні показники таблетмаси і таблеток лікарського засобу протидіабетичної дії з АФІ – фармацевтично прийнятною формою дапагліфлозину. За результатами дисперсійного аналізу побудовано ранжовані ряди переваг. Використовуючи функцію бажаності, проведені дослідження дозволили встановити, що модельні композиції: суміш мікрокристалічної целюлози марки 102 з лактозою безводною марки 22 AN у співвідношенні 3:1, кросповідон XL-10 та кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил 200) і суміш мікрокристалічної целюлози марки 102 з лактозою безводною марки 22 AN у співвідношенні 3:1, натрію крохмальгліколят та ПЕГ 8000 забезпечують кращі показники текучості, спресованості та якості модельних композицій таблетмас і готових таблеток.

Вступ. В умовах сучасності нові можливості в дизайні створення ліків для управління та лікування діабету 2-го типу надають перспективні рішення цієї глобальної проблеми. Цукровий діабет (ЦД) – хронічне та складне метаболічне захворювання, залишається серйозною проблемою для країн у всьому світі. Згідно зі статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), приблизно 422 мільйони людей у всьому світі страждають від ЦД, і очікується, що до 2050 року це число зросте (ВООЗ, 2022). На сьогоднішній день виявлено різні підтипи ЦД, і розроблено специфічні клінічні методи лікування для полегшення ускладнень, пов'язаних із кожним підтипом. Зростаюча кількість доказів свідчить про те, що на ЦД 2-го типу (ЦД 2) або інсулінонезалежний ЦД припадає майже 90 % усіх випадків діабету, тоді як на ЦД 1-го типу (ЦД 1), або інсулінозалежний ЦД, припадає лише 5 % випадків [1].

Сьогодні на глобальних фармацевтичних ринках доступний ряд низькомолекулярних інгібіторів, пептидів та інших методів лікування для пригнічення або модулювання дисфункції ферментативних шляхів, залучених у патогенез ЦД 2-го типу [2].

Результати дослідження вказують на те, що ЦД 2-го типу пов'язаний із численними хронічними захворюваннями, а різні екологічні та генетичні фактори ризику сприяють розвитку цього метаболічного захворювання [3].

Щоб подолати такі виклики, дослідники спрямували науковий пошук на нові ефективні гіпоглікемічні препарати. Поява передових методів надала велику кількість інформації про молекулярні елементи ЦД 2-го типу, включаючи сигнальні шляхи, ферменти, гени, фактори транскрипції та інші ключові фактори. Крім того, швидкий розвиток штучного інтелекту, глибокого навчання та інших обчислювальних підходів дали змогу вченим розробити складні методи ранньої діагностики ЦД 2-го типу та створити надійні стратегії управління охороною здоров'я для посилення контролю над ЦД 2-го типу, що забезпечує платформи для висвітлення нових досліджень. Дослідники використовували інтегрований підхід, який поєднував експериментальні аналізи з обчислювальними дослідженнями [4].

За узагальненими висновками науковців, важливо розробити економічно ефективні стратегії для виробництва нових гіпоглікемічних засобів, з урахуванням молекулярних аспектів прогресування ЦД 2-го типу.

Найефективніше лікування ЦД вимагає міжпрофесійного підходу, який включає як модифікацію способу життя, з дієтою та фізичними вправами, так і фармакологічну терапію, якщо це необхідно для досягнення індивідуальних цілей глікемії. Зміни способу життя необхідно поєднувати з пероральними фармакологічними препаратами для оптимального контролю глікемії, особливо при прогресуванні ЦД 2-го типу з постійною втратою функції бета-клітин підшлункової залози та вироблення інсуліну.

Необхідно узагальнити, що пероральні гіпоглікемічні препарати включають активні фармацевтичні інгредієнти таких фармакологічних груп: похідні сульфонілсечовини (гліпізид, глібурид, гліклазид, гліметіпрід); меглітиніди (репаглінід і натеглінід); бігуаніди (метформін); тiazолідиндіони (роzigлітазон, піоглітазон); інгібітори α -глюкозидази (акарбоза, міглітол, воглібоза); інгібітори DPP-4 (ситагліптин, саксагліптин, вілдагліптин, лінагліптин, алогліптин); інгібітори SGLT-2 (дапагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин, ремогліфлозин, ертугліфлозин, іпрагліфлозин, лузеогліфлозин, тофогліфлозин, сотагліфлозин); циклосет (бромокриптин) [4, 5].

Інгібітори SGLT-2 є перспективними лікарськими засобами, оскільки пригнічують натрій-глюкозний ко-транспортер 2 (SGLT-2) у проксимальних каналцях ниркових клубочків, викликаючи пригнічення 90 % реабсорбції, знижуючи рівень глюкози в плазмі, призводячи до глюкозурії [6–8].

Мета роботи. Відбір допоміжних речовин, вивчення їх впливу на фармако-технологічні показники таблетмаси і таблеток лікарського засобу протидіабетичної дії.

Матеріали і методи. Для розробки складу таблеток лікарського засобу протидіабетичної дії з АФІ – фармацевтично прийнятною формою дапагліфлозину, вивчали допоміжні речовини з груп наповнювачів (фактор А): a_1 – мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) марки 200, a_2 – лактоза моногідрат марки 80, a_3 – суміш МКЦ марки 102 з лактозою безводною марки 22 AN у співвідношенні 3:1; розпушувачів (фактор В): b_1 – кросповідон XL-10, b_2 – натрію кроскармелоза, b_3 – натрію крохмальгліколят, а також ковзні речовини (фактор С): c_1 – кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил 200), c_2 – тальк, c_3 – поліетиленгліколь (ПЕГ) 8000. Як змащувальну речовину додавали магнію стеарат.

З метою отримання таблеток-ядер з середньою масою 125 мг в кожному ряді вводили АФІ – фармацевтично прийнятну форму дапагліфлозину в кількості 6,15 мг (в перерахуванні на вміст дапагліфлозину 5 мг), допоміжних речовин групи А – 110,73 мг, групи В – 5 мг, групи С – 1,87 мг і магнію стеарату 1,25 мг в розрахунок на одну таблетку-ядро.

План експерименту проводили на основі 3×3 гіпергреко-латинського квадрату другого порядку [9], наведений у таблиці.

Кожну серію таблетмаси випробовували двічі на насипну густину, густину після усадки, текучість і кут природного укосу.

Таблетки виготовляли методом прямого пресування з діаметром 6 мм та двоопуклою поверхнею. Процес пресування оцінювали за 5-бальною шкалою.

Отримані таблетки аналізували за зовнішнім виглядом, стійкістю до роздавлювання, стираністю і розпаданням.

Дослідження отриманих таблетмас і таблеток проводили згідно з фармакопейними методиками [10].

Таблиця

Матриця планування експерименту і результати дослідження таблетмас і таблеток дапагліфлозину

Серія	A	B	C	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	y_4	y_4'	y_5	y_5'	y_6	y_6'	y_7	y_7'	y_8	y_8'	y_9	y_9'	D	D'
1	a_1	b_1	c_1	0,449	0,398	0,559	0,483	32,5	29,6	40,5	43,1	4	4	4	5	32	41	0,48	0,50	0,15	0,16	0,55	0,41
2	a_1	b_2	c_2	0,431	0,433	0,591	0,585	30,0	30,0	42,5	44,4	5	4	5	5	28	29	0,46	0,48	0,05	0,06	0,48	0,39
3	a_1	b_3	c_3	0,444	0,434	0,587	0,597	26,1	26,3	41,6	43,3	3	3	3	4	21	22	1,15	1,17	0,07	0,08	0	0
4	a_2	b_1	c_2	0,433	0,444	0,589	0,580	26,8	27,4	44,1	44,1	4	3	4	5	32	23	0,95	0,97	0,07	0,08	0,3	0,22
5	a_2	b_2	c_3	0,435	0,434	0,585	0,592	26,9	27,6	43,2	42,6	5	5	5	5	30	34	0,63	0,64	0,15	0,16	0,47	0,52
6	a_2	b_3	c_1	0,430	0,428	0,582	0,588	27,4	25,8	44,0	43,0	5	5	5	5	22	26	0,74	0,76	0,07	0,08	0,27	0,38
7	a_3	b_1	c_1	0,466	0,457	0,605	0,611	24,3	24,4	43,2	42,5	5	5	5	5	26	34	0,61	0,63	0,10	0,11	0,49	0,59
8	a_3	b_2	c_2	0,382	0,492	0,543	0,544	64,6	61,9	41,3	41,1	3	3	3	4	33	38	0,56	0,58	0,13	0,14	0,25	0,35
9	a_3	b_3	c_3	0,667	0,687	0,823	0,831	15,8	15,0	44,1	42,6	5	5	5	5	24	35	0,36	0,38	0,53	0,54	0,56	0,9

*Примітки: y_1, y_1' – насипна густина першої і другої серій таблетмас відповідно, г/мл; y_2, y_2' – густина після усадки першої і другої серій таблетмас відповідно, г/мл; y_3, y_3' – текучість першої і другої серій таблетмас відповідно, с/100 г; y_4, y_4' – кут природного укусу першої і другої серій таблетмас відповідно, °; y_5, y_5' – оцінка процесу пресування першої і другої серій відповідно, бали; y_6, y_6' – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серій відповідно, бали; y_7, y_7' – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серій відповідно, Н; y_8, y_8' – стираність першої і другої серій відповідно, %; y_9, y_9' – розпадання першої і другої серій відповідно, хв; **D, D'** – функція бажаності.

У роботі використовували сучасне обладнання: таблетпрес (Korsh XL-100, Німеччина); для визначення насипної густини (ERWEKA SVM 202, Німеччина); текучості порошків (ERWEKA GT, Німеччина); стійкості до роздавлювання (ERWEKA ТВН-525 WTO, Німеччина); стираності (ERWEKA TAR 200, Німеччина); розпадання (ERWEKA ZT 33, Німеччина).

Експериментальні дані піддавали статистичній обробці методом дисперсійного аналізу, на підставі якого склали ранжовані ряди переваг і робили висновок про вплив вивчених факторів на фармако-технологічні властивості досліджуваних таблетмас і отриманих таблеток.

З метою узагальнення отриманих даних будували функцію бажаності. За допомогою шкали переводили експериментальні результати в безрозмірні величини від 0 до 1. Корінь 9 ступеня добутку отриманих значень (**D, D'** у таблиці) піддавали статистичній обробці.

На основі проведених досліджень вибрали допоміжні речовини, що забезпечують кращі показники якості таблетмаси і готових таблеток.

Результати й обговорення. Результати дослідження таблетмас і виготовлених таблеток наведено у таблиці.

При проведенні дисперсійного аналізу експериментальних даних встановлено, що для насипної густини таблетмаси (y_1) $F_{\text{експериментальне}}$ було більшим за $F_{\text{таблицне}}$ (при $p=0,05$). Це свідчить про значимість факторів А, В і С на результати насипної густини.

Серед наповнювачів суміш МКЦ 102 з лактозою безводною 22 AN у співвідношенні 3:1 (a_3) забезпечує найвищі показники насипної густини на рівні 0,525 г/

мл. Лактоза моногідрат 80 (a_2) та МКЦ 200 (a_1) у складі таблетмас дапагліфлозину забезпечують дещо нижчі результати (0,434 г/мл і 0,432 г/мл відповідно).

Експериментальні результати підтверджують, що натрію крохмальгліколят приводить до отримання насипної густини таблетмаси в середньому 0,515 г/мл. Це значення незначно знижується (0,441 г/мл) при додаванні до складу таблетмаси дапагліфлозину кросповідон XL-10. Натрію кроскармелоза забезпечує цей показник на рівні 0,435 г/мл.

Ранжований ряд переваг ковзних речовин за впливом на насипну густина таблетмаси можна представити у вигляді нерівності: аеросил 200 (0,510 г/мл) > ПЕГ 8000 (0,445 г/мл) > тальк (0,436 г/мл).

Результати статистичної обробки даних дослідження густини після усадки таблетмас (y_2) показали статистичну значущість факторів В, А і С.

Найбільш виражений вплив на цей показник мають розпушувачі. При додаванні у таблетмасу натрію крохмальгліколяту спостерігали густина після усадки 0,668 г/мл. Значно менший вплив на цей показник мають натрію кроскармелоза (0,573 г/мл) і кросповідон XL-10 (0,572 г/мл).

Для наповнювачів ранжований ряд переваг за впливом на густина після усадки має наступний вигляд: a_3 (0,660 г/мл) > a_2 (0,587 г/мл) > a_1 (0,667 г/мл) який свідчить про переваги суміші МКЦ 102 з лактозою безводною 22 AN (3:1).

Найкращі показники густини після усадки серед ковзних речовин забезпечує аеросил 200 (0,645 г/мл). Вплив ПЕГ 8000 (0,597 г/мл) на густина після усадки таблетмаси дапагліфлозину переважає над впливом тальку (0,572 г/мл).

Результати статистичної обробки показників текучості таблетмас (y_3) ілюструє ряд переваг: $B > C > A$.

Найбільшу статистичну значимість на текучість проявляє натрію крохмальгліколят. Кросповідон XL-10 має значні переваги над натрію кроскармелозою за впливом на цей показник (рис. 1).

За впливом на текучість ковзні речовини можна проранжувати у наступній послідовності: c_1 (24,4 с/100 г) $>$ c_3 (25,9 с/100 г) $>$ c_2 (40,1 с/100 г), що свідчить про переваги аеросилу 200 (рис. 2).

Серед наповнювачів лактоза моногідрат 80 має переваги за впливом на цей показник над МКЦ 200 (27,0 с/100 г проти 29,1 с/100 г відповідно). Суміш МКЦ 102 з лактозою безводною 22 AN (3:1) забезпечує текучість таблетмаси дапагліфлозину на рівні 34,3 с/100 г.

У результаті досліджень кута природного укусу таблетмас (y_4) встановлено статистичну незначущість усіх досліджуваних факторів, оскільки $F_{\text{експериментальне}} < F_{\text{табличне}}$ (при $p=0,05$). Отже, природа вивчених груп допоміжних речовин не впливає на значення кута природного укусу таблетмас.

На основі статистичної обробки даних оцінки процесу пресування (y_5) встановлено, що на цей показник впливають фактори С і А.

При додаванні до складу таблетмаси аеросилу 200 спостерігали кращий процес пресування (4,67 бала) у порівнянні з ПЕГ 8000 (4,33 бала) і тальком (3,67 бала).

Вплив наповнювачів на оцінку процесу пресування відображає ранжований ряд переваг: лактоза моногідрат 80 (4,50 бала) $>$ суміш МКЦ 102 з лактозою безводною 22 AN у співвідношенні 3:1 (4,33 бала) $>$ МКЦ 200 (3,83 бала).

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних зовнішнього вигляду (y_6) та стійкості таблеток до роздавлювання (y_7) показали незначимість всіх досліджуваних факторів.

У результаті аналізу встановлено, що за впливом на стиранисть (y_8) вивчені фактори можна проранжувати таким чином: $A > C > B$.

Домінуючий вплив на цей показник проявляють наповнювачі, серед яких суміш МКЦ 102 з лактозою безводною 22 AN у співвідношенні 3:1 має переваги (рис. 3).

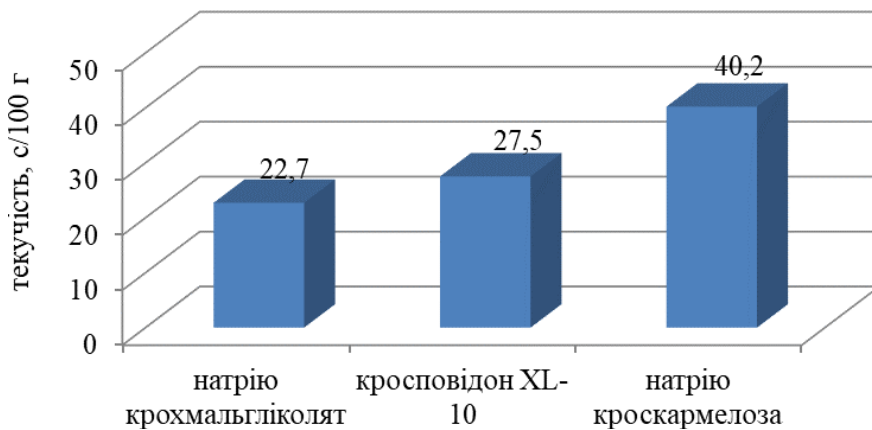


Рис. 1. Діаграма залежності текучості таблетмас від природи розпушувача.

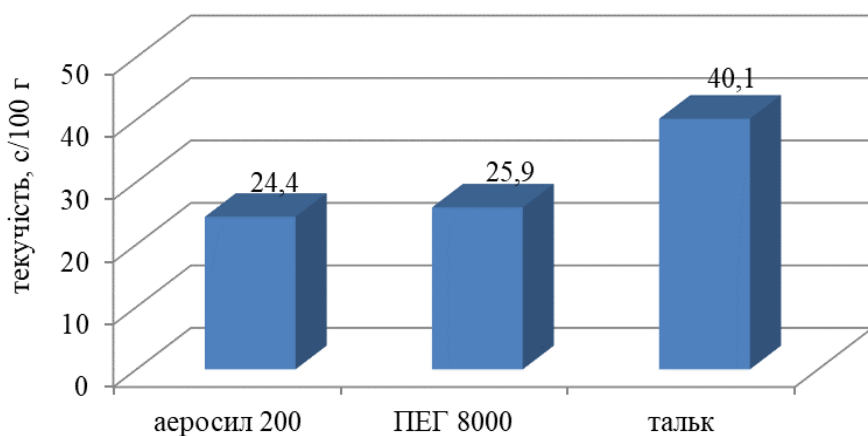


Рис. 2. Вплив ковзних речовин на текучість таблетмас.

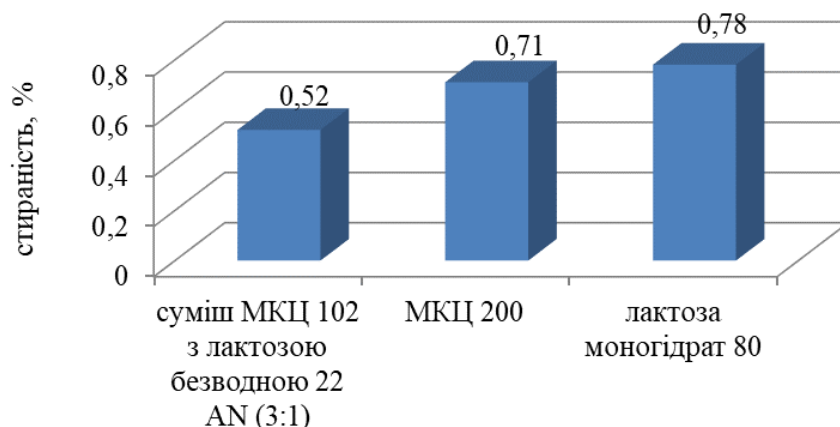


Рис. 3. Діаграма впливу наповнювачів на стираність таблеток дапагліфлосину.

Вплив ковшних речовин на стираність досліджуваних таблеток показано на рисунку 4.

З рисунка 4 видно, що у групі ковшних речовин найменше значення стираності таблеток отримали при використанні аеросилу 200.

Допоміжні речовини з групи розпушувачів впливають на стираність таким чином: натрію кроскармелоза (0,56 %) > кросповідон XL-10 (0,69 %) > натрію крохмальгліколят (0,76 %).

Виготовлені таблетки за складом усіх дев'яти модельних композицій розпадалися до 1 хвилини. За часом розпадання (t_{90}) будували ранжований ряд переваг для вивчених факторів: $A > C > B$.

Серед наповнювачів МКЦ 200 та лактоза моногідрат 80 забезпечують швидше розпадання таблеток, порівняно з сумішшю МКЦ 102 та лактози безводної 22 AN у співвідношенні 3:1 (рис. 5).

Лідером серед ковшних речовин за впливом на розпадання таблеток є тальк (рис. 6).

Вплив розпушувачів на розпадання модельних композицій таблеток зображено на рисунку 7. При додаванні до складу препарату кросповідону XL-10 відмічено найшвидше розпадання.

Проведені дослідження дозволили встановити вплив допоміжних речовин на основні фармако-технологічні показники модельних композицій таблеток. За кожним відгуком отримали ряди переваг, які в більшості випадків мали в якості лідерів різні допоміжні речовини.

Для вибору кращих допоміжних речовин використовували функцію бажаності (рис. 8).

За допомогою обчислень встановили значущість факторів A і C.

Серед наповнювачів лідируючу позицію займає суміш мікрокристалічної целюлози марки 102 з лактозою безводною марки 22 AN (3:1) зі значенням 0,53. Таблетна маса з лактози моногідратом марки 80 характеризується величиною D на рівні 0,36, а МКЦ 200 – 0,31.

Найвищі узагальнені результати таблетмаси і готових таблеток визначили при введенні аеросилу 200 ($D=0,51$) у порівнянні з ПЕГ 8000 ($D=0,35$) і тальком ($D=0,33$).

При виборі кращої допоміжної речовини з групи розпушувачів брали до уваги результати розпадання, оскільки це є їх основним функціональним

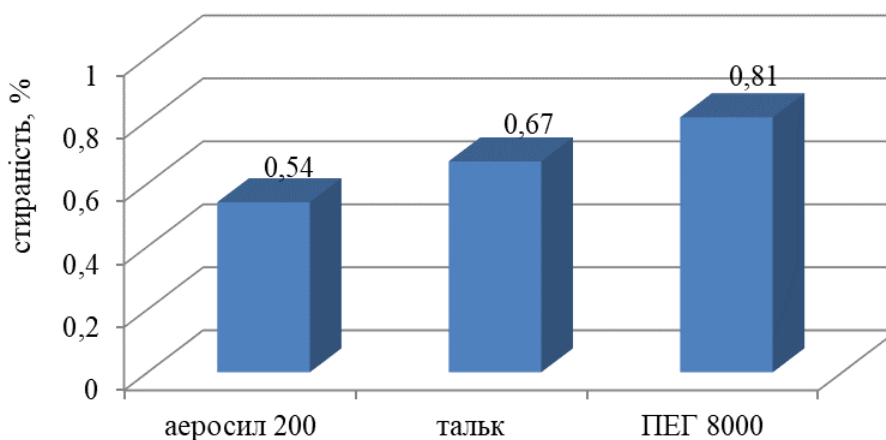


Рис. 4. Залежність стираності від природи ковшної речовини.

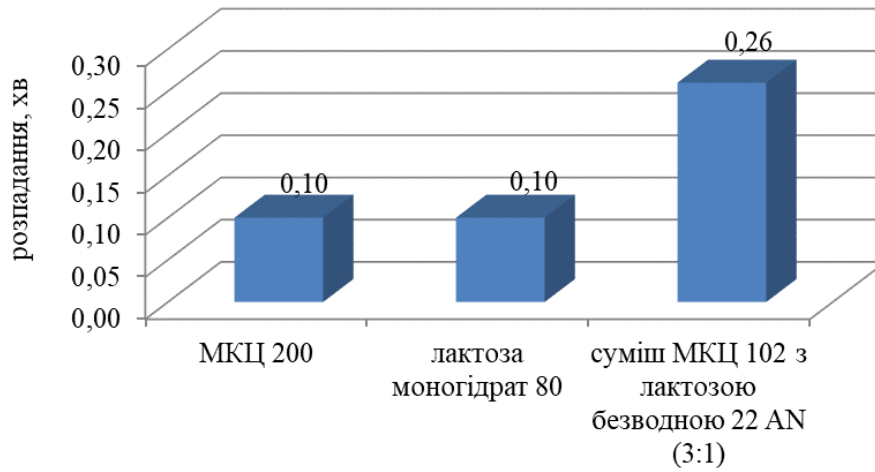


Рис. 5. Діаграма впливу наповнювачів на розпадання модельних композицій таблеток.

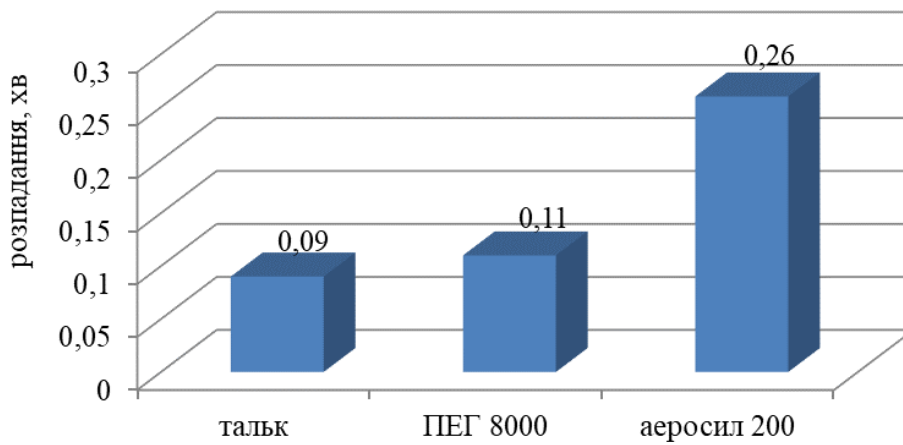


Рис. 6. Діаграма залежності розпадання від природи ковзної речовини.

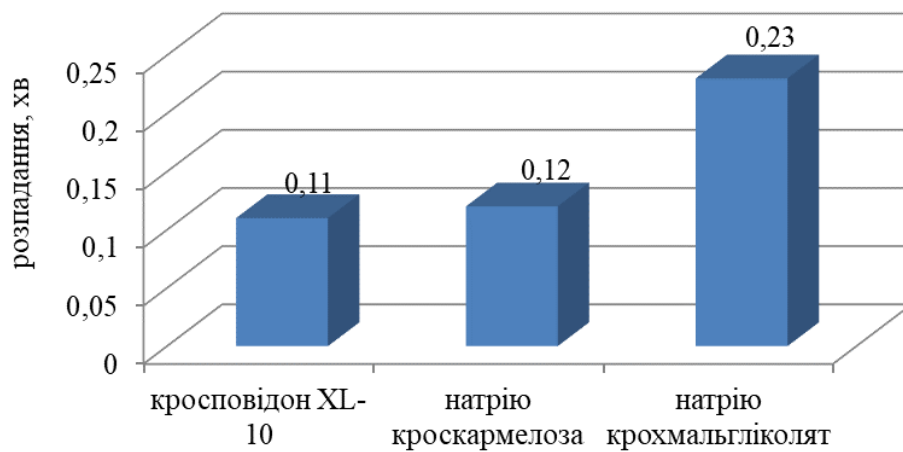


Рис. 7. Залежність часу розпадання від природи розпушувачів.

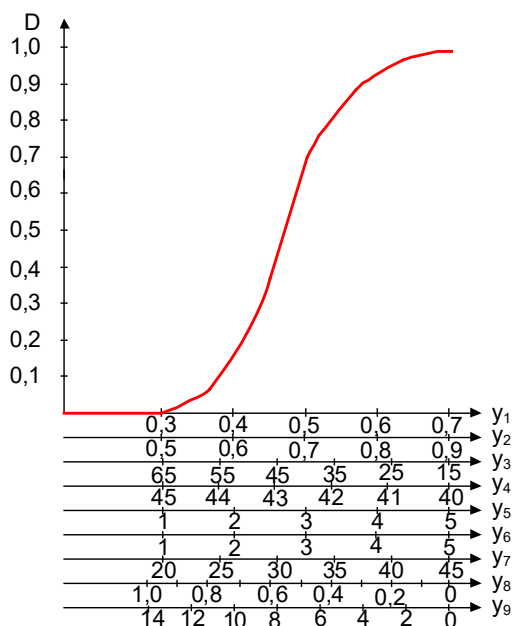


Рис. 8. Функція бажаності.

призначенням. Результати експериментальних досліджень розпадання свідчать про переваги кросповідону XL-10 серед досліджуваних розпушувачів.

Отже, модельні композиції: суміш мікрокристалічної целюлози марки 102 з лактозою безводною мар-

ки 22 AN у співвідношенні 3:1, кросповідон XL-10 та кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил 200) і суміш мікрокристалічної целюлози марки 102 з лактозою безводною марки 22 AN у співвідношенні 3:1, натрію крохмальгліколят та ПЕГ 8000 забезпечують кращі показники текучості, спресованості та якості модельних композицій таблетмас і готових таблеток.

Висновки. Вивчено вплив допоміжних речовин з груп наповнювачів, розпушувачів та ковзних речовин на фармако-технологічні показники таблетмаси і таблеток лікарського засобу протидіабетичної дії з АФІ фармацевтично прийнятною формою дапагліфозину. За результатами дисперсійного аналізу побудовано ранжовані ряди переваг. Проведені дослідження з використанням функції бажаності дозволили встановити, що модельні композиції: суміш мікрокристалічної целюлози марки 102 з лактозою безводною марки 22 AN у співвідношенні 3:1, кросповідон XL-10 та кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил 200) і суміш мікрокристалічної целюлози марки 102 з лактозою безводною марки 22 AN у співвідношенні 3:1, натрію крохмальгліколят та ПЕГ 8000 забезпечують кращі показники текучості, спресованості та якості модельних композицій таблетмас і готових таблеток.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

STUDY OF THE INFLUENCE OF EXCIPIENTS ON THE QUALITY INDICATORS OF ANTI-DIABETIC DRUG IN THE FORM OF TABLETS

Y. P. Boguslavskiy

Kyiv National University of Technology and Design
y.bohuslavskiy@gmail.com

The aim of the work. The selection of auxiliary substances, the study of their influence on the pharmaco-technological indicators of the tablet mass and tablets of the antidiabetic medicinal product.

Materials and Methods. Auxiliary substances from the groups of fillers, disintegrants and lubricants, as well as magnesium stearate as a lubricant, were used in the experiments. The research was carried out on modern equipment for determining: a tablet press (Korsh XL-100, Germany); the bulk density (ERWEKA SVM 202, Germany); the fluidity of powders (ERWEKA GT, Germany); resistance to crushing (ERWEKA TBH-525 WTO, Germany); abrasion resistance (ERWEKA TAR 200, Germany); decay (ERWEKA ZT 33, Germany). The active substance of the tablets of the antidiabetic drug is a pharmaceutically acceptable form based on the content of dapagliflozin 5 mg. The experimental data were subjected to statistical processing by the method of variance analysis. The desirability function is constructed.

Results and Discussion. According to the results of statistical processing of experimental data, the effect of excipients on the pharmaco-technological parameters of the tablet mass (bulk density, density after compaction, fluidity, slope angle), the tableting process and tablets (appearance, resistance to crushing, abrasion and disintegration) was investigated. Using the desirability function, the influence of the researched factors on the generalized quality indicators is shown.

Conclusions. The influence of excipients from the groups of fillers, disintegrants and glidants on the pharmaco-technological parameters of the tablet mass and tablets of the antidiabetic medicinal product with API – a pharmaceutically acceptable form of dapagliflozin – was studied. According to the results of dispersion analysis, ranked series of advantages were constructed. Using the desirability function, the conducted research allowed us to establish that the model compositions: a mixture of microcrystalline cellulose brand 102 with anhydrous lactose brand 22 AN in a ratio of 3:1, crospovidone XL-10 and silicon dioxide colloidal anhydrous (aerosil 200) and a mixture of microcrystalline cellulose brand 102 with

anhydrous lactose brand 22 AN in a ratio of 3:1, sodium starch glycolate and PEG 8000 provide better indicators of fluidity, compressibility and quality of model tablet mass compositions and finished tablets.

Key words: antidiabetic drug; core-tablets; tablets; excipients; pharmaco-technological indicators; quality indicators; mathematical modeling; statistical analysis; dispersion analysis; desirability function; active pharmaceutical ingredient; pressing method.

Перелік бібліографічних посилань

1. World Health Organization. Fact Sheet Diabetes. 2022.
2. PhRMA. Medicines in Development for Diabetes and Related Conditions. 2019.
3. Dahlen A. D. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Front. Pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 1–16.
4. Garcia-Ropero A., Badimon J. J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicol.* 2018. Vol. 14 (12). P. 1287–1302.
5. Singh M., Kumar A. Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Current Drug Safety*. 2018. Vol. 13 (2). P. 2–3.
6. Tiwari S. S., Wadher S. J., Fartade S. J., Vikhar C. N. Gliflozin a new class for type-II diabetes mellitus: an overview. *Int J Pharm Sci & Res.* 2019. Vol. 10 (9). P. 4070–4077.
7. Dapagliflozin: MedlinePlus Drug Information.
8. Macisaac R. J., Lee M. H. Empagliflozin as adjunctive therapy for type 1 diabetes. *Ann Transl Med.* 2018. Vol. 6 (S-2). P. 134.
9. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко [та ін.]. Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. 368 с.
10. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 1128 с.

References

1. World Health Organization. Fact Sheet Diabetes. 2022. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. PhRMA. Medicines in Development for Diabetes and Related Conditions. 2019. URL: <https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/M-O/MID-Diabetes-Drug-List-2019.pdf>.
3. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. et al. *Front. Pharmacology*. 2021;12: 1-16.
4. Garcia-Ropero A, Badimon JJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicol.* 2018;14(12): 1287-302.
5. Singh M, Kumar A. Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Current Drug Safety*. 2018;13(2):2-3.
6. Tiwari SS, Wadher SJ, Fartade SJ, Vikhar CN. Gliflozin a new class for type-II diabetes mellitus: an overview. *Int J Pharm Sci & Res.* 2019;10(9): 4070-7.
7. Dapagliflozin: MedlinePlus Drug Information. URL: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a614015.html>.
8. Macisaac RJ, Lee MH. Empagliflozin as adjunctive therapy for type 1 diabetes. *Ann Transl Med.* 2018;6(S-2):134.
9. Hroshovyi TA. Mathematical planning of the experiment in conducting research in pharmacy. [Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації] Ternopil: TSMU "Ukrmedknynha"; 2008. Ukrainian.
10. State Pharmacopoeia of Ukraine: 3 Vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol.3. [Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид., Т.3]: Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2014. Ukrainian.

Відомості про автора:

Богуславський Є. П. – аспірант кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна. E-mail: y.bohuslavskiy@gmail.com ORCID 0000-0002-8193-5451.

Information about the author

Boguslavskiy Y. P. – graduate student of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, Ukraine. E-mail: y.bohuslavskiy@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-8193-5451>.