

В. В. Туров<sup>1</sup>, В. Н. Барвинченко<sup>1</sup>, А. С. Шаламай<sup>2</sup>, В. А. Покровский<sup>1</sup>,  
В. К. Погорелый<sup>1</sup>, А. В. Туров<sup>3</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ГИДРАТАЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

<sup>1</sup> Институт химии поверхности НАН Украины, Киев;

<sup>2</sup> Борщаговский химико-фармацевтический завод, Киев;

<sup>3</sup> Киевский национальный университет им. Т. Г. Шевченко

Показано, что метод ЯМР-спектроскопии в сочетании с методикой вымораживания жидкой фазы может быть использован для изучения процессов гидратации в таблетированных лекарственных формах в зависимости от технологии получения препаратов.

Таблетированные лекарственные формы в настоящее время являются одним из основных типов лекарственных средств, используемых для перорального введения. В большинстве случаев они являются сложными многокомпонентными смесями веществ, в которых каждый компонент имеет вполне определенное функциональное назначение. Кроме собственно активного вещества в состав многих таблеток входят связующие и разрыхляющие вещества, а также вещества, улучшающие технологичность изготовления таблеток [1 – 3]. Однако даже в случае строгой стандартизации производства и проведении жесткого входного контроля качества ингредиентов, используемых в технологическом процессе, возможны значительные отклонения в количественных и качественных характеристиках готовой продукции. Одной из важных причин, влияющих на технологические свойства таблеток, может быть наличие слоев связанной воды, которая присутствует на поверхности дисперсных частиц лекарственной субстанции и вспомогательных веществ в процессе производства, хранения и использования лекарственной формы.

Гидратация порошков и водных суспензий твердых лекарственных средств может быть изучена методом <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии с послынным вымораживанием адсорбированной воды [4 – 6]. С помощью этого метода не только измеряют концентрацию сильно- и слабосвязанной воды в сложных дисперсных системах, но и определяют энергию адсорбционного взаимодействия воды с твердыми частицами.

Целью настоящей работы явилось определение различий в гидратации измельченных таблеток ацетилсалициловой кислоты, изготовленных по одной технологической схеме, но отличающихся по своим фармакологическим показателям.

### Экспериментальная часть

В экспериментах использовали препараты ацетилсалициловой кислоты Борщаговского химико-фармацевтического завода и фирмы Байер. Таблетки массой 0,38 г содержали 0,325 г кислоты ацетилсалициловой (АСК) (фирма-поставщик Siemsgluss & Sohn GMBH & Co, Helm AG Германия) и вспомогательные вещества — лимонную кислоту, картофельный крахмал и тальк. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР высокого разрешения всех изученных образцов таблеток, снятые в среде дейтеродиме-

тилсульфоксида, были идентичны и соответствовали спектру ацетилсалициловой кислоты. Образец № 1 по своим характеристикам соответствовал всем требованиям ВФС 42-2250-95, а образец № 2 обладал малой прочностью и на таблетках появлялась “мраморность”. Образец № 3, производства американской фирмы Байер, был использован в качестве образца сравнения. Измельчение проводилось способом раздавливания таблетки внутри упаковки. Изменение концентрации воды осуществляли путем добавления фиксированных порций воды в измерительную ампулу, содержащую навеску исследуемого образца. Время установления адсорбционного равновесия составляло 20 мин при интенсивном перемешивании порошка. Концентрацию незамерзающей воды ( $C_{H_2O}$ ) измеряли по интенсивности сигнала <sup>1</sup>H ЯМР порошков, содержащих фиксированное количество воды или в водных суспензиях по соотношению интенсивностей сигналов воды до и после ее замораживания [4 – 6].

Спектры ЯМР снимали на ЯМР-спектрометрах высокого разрешения Bruker WP-100 SY с рабочей частотой 100 МГц и полосой пропускания 50 кГц и Varian Mercury-400 с рабочей частотой 400 МГц. Температура в датчике регулировалась термоприставкой Bruker VT-1000 с точностью  $\pm 1$  °С. Интенсивности сигналов определялись электронным интегратором с точностью  $\pm 10$  %. Для предотвращения переохлаждения суспензий измерение концентрации незамерзающей воды проводили при нагревании порошков и суспензий, предварительно охлажденных до температуры  $T = 210$  К.

### Результаты и их обсуждение

В основе метода послынного вымораживания адсорбированной воды лежит зависимость температуры ее замерзания от величины адсорбционных взаимодействий. Условием замерзания воды на межфазной границе является равенство свободных энергий адсорбированной воды и льда. Поскольку свободная энергия адсорбированных молекул воды понижена взаимодействиями с поверхностью, вода замерзает при температуре ниже 273 К. Чем сильнее адсорбционные взаимодействия, тем при более низкой температуре вода может перейти из адсорбированного состояния в фазу льда. Понижение температуры приводит к по-

слоynomу вымерзанию адсорбированной воды. Величины свободной энергии льда табулированы в широком диапазоне температур [7]. Поэтому по понижению температуры заморзания воды (273-Т) можно рассчитать изменение свободной энергии, обусловленное адсорбцией ( $\Delta G$ ):

$$\Delta G = 0,036(273 - T). \quad (1)$$

На рис. 1 представлены зависимости  $\Delta G = f(C_{H_2O})$  для водных суспензий образцов № 1 – 3. Концентрация твердой фазы в суспензиях составляла 50 масс.%. Как видно из данных рис. 1, для образцов № 1 – 3 на приведенных кривых наблюдается вертикальный участок, который отвечает случаю постоянной концентрации незамерзающей воды в широком диапазоне изменения величины  $\Delta G$  (вода, адсорбированная на поверхности, не замерзает в широком диапазоне изменения температуры). Как было показано на примере микропористых и мезопористых материалов [6, 8], наличие вертикальных участков обусловлено тем, что между молекулами воды и поверхностью существует сильное взаимодействие. Поскольку сильносвязанной водой является та часть связанной воды, которая замерзает лишь при значительном понижении температуры [4], можно считать, что в водных суспензиях АСК адсорбированная вода является сильносвязанной, если  $C_{H_2O} < 60$  мг/г для образцов № 1 и № 2 и  $C_{H_2O} < 38$  мг/г для образца № 3. Данные о концентрации сильносвязанной воды ( $C_{H_2O}^s$ ) в водных суспензиях образцов № 1 – 3 приведены в таблице. При больших концентрациях воды на кривых  $\Delta G = f(C_{H_2O})$  наблюдаются участки, обусловленные слабосвязанной водой. Эти участки характеризуются тем, что величина  $\Delta G$  изменяется незначительно в широком диапазоне изменения концентрации незамерзающей воды [4]. Концентрация слабосвязанной ( $C_{H_2O}^w$ ) воды а также максимальное понижение свободной энергии в слое слабосвязанной ( $\Delta G^w$ ) воды может быть определено путем экстраполяции участка зависимости  $\Delta G = f(C_{H_2O})$ , отвечающего слабосвязанной воде к осям координат. При этом

$$C_{H_2O}^w = C_{H_2O}^{\max} - C_{H_2O}^s, \quad (2)$$

где  $C_{H_2O}^{\max}$  -максимальная концентрация незамерзающей воды при  $T \rightarrow 273$ .

На рис. 2, а, б приведены зависимости  $\Delta G = f(C_{H_2O})$  для образцов № 1 и № 2 в воздушной среде при изменении концентрации воды в образцах. Точки пересечения кривой зависимости  $\Delta G = f(C_{H_2O})$  с осью абсцисс определяют концентрацию адсорбированной воды в образцах. Образцы с минимальным содержанием адсорбированной воды получены непосредственно после разгерметизации заводской упаковки. Зависимости  $\Delta G = f(C_{H_2O})$  для образцов № 1 и № 2 в воздушной среде существенно различаются. Для образца № 1 фиксируется только сильносвязанная вода. При этом максимальное изменение свободной энергии в слое сильносвязанной воды ( $\Delta G^s$ ) увеличивается пропорционально концентрации адсорбированной воды. Для

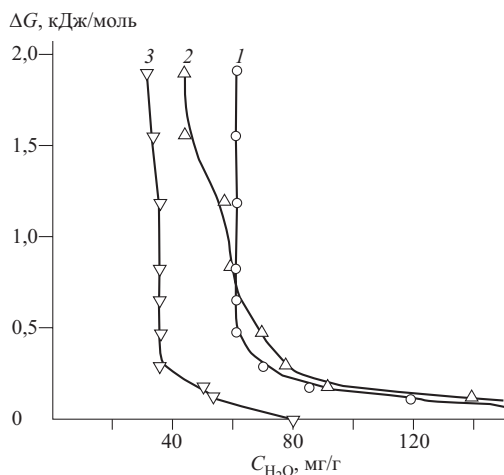


Рис. 1. Зависимость изменения свободной энергии незамерзающей воды от ее концентрации в водных суспензиях АСК.

образца № 2 величина  $\Delta G^s$  в широком диапазоне изменения  $C_{H_2O}$  остается практически постоянной. Кроме того, для образца № 2 на кривых зависимости  $\Delta G = f(C_{H_2O})$  наблюдается участок, отвечающий появлению слабосвязанной воды.

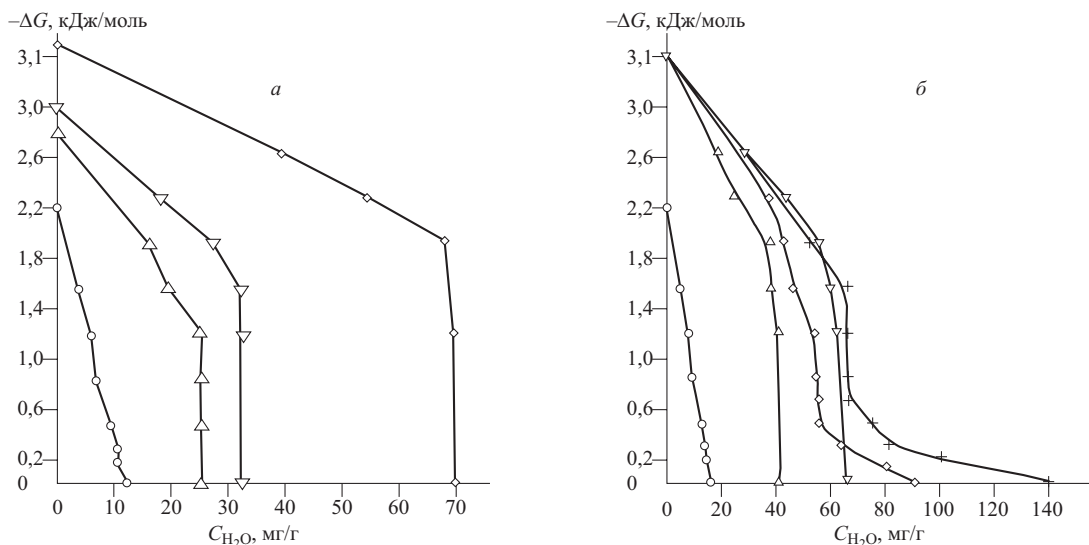
Еще одной важной характеристикой взаимодействия дисперсных частиц с адсорбированной водой является величина суммарного понижения свободной энергии адсорбированной воды, отнесенная к единице массы твердой фазы:

$$\gamma_s = \int_0^{C_{H_2O}^{\max}} \Delta G dC_{H_2O}. \quad (3)$$

Эта величина определяет общее понижение свободной энергии воды, обусловленное присутствием границы раздела фаз твердое тело – вода. Поскольку величина удельной поверхности порошка в таблетированной лекарственной форме, как правило не известна, величину  $\gamma_s$  выражают в единицах свободной энергии, отнесенных к 1г порошка.  $\gamma_s$  является аналогом межфазной энергии [6] при малой гидратированности дисперсных частиц. Зависимости  $\gamma_s =$

#### Характеристики слоев воды, адсорбированной на порошках АСК

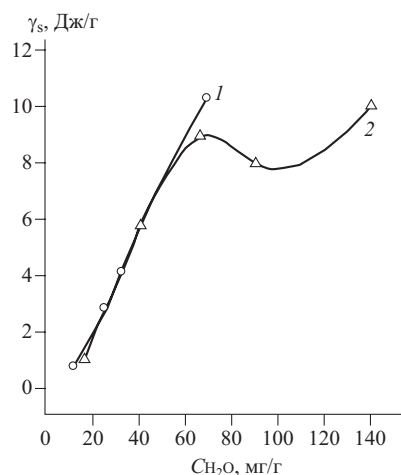
Образец №	$C_{H_2O}$ , мг/г	$\Delta G^s$ , кДж/моль	$\Delta G^w$ , кДж/моль	$C_{H_2O}^s$ , мг/г	$C_{H_2O}^w$ , мг/г	$\gamma_s$ , Дж/г
1	12	2,2	–	12	–	0,72
	25	2,8	–	25	–	2,8
	32	3,0	–	32	–	4,2
	68	3,5	–	68	–	10,3
	в воде	–	–	0,4	60	140
2	18	2,2	–	18	–	0,96
	40	3,4	–	40	–	5,7
	66	3,4	–	66	–	8,9
	90	3,4	1,0	55	45	7,9
	140	3,4	0,8	70	70	10
в воде	–	–	0,4	70	180	–
3	в воде	–	0,6	38	42	–



**Рис. 2.** Влияние гидратированности поверхности АСК на зависимости изменения свободной энергии воды от ее концентрации в гидратированных порошках: *а* — образец № 1, *б* — образец № 2.

$f(C_{H_2O})$  для образцов № 1 и № 2 приведены на рис. 3. Как видно из данных этого рисунка, на начальном участке роста гидратированности поверхности АСК зависимости совпадают, однако при большой концентрации адсорбированной воды наклон зависимости  $\gamma_s = f(C_{H_2O})$  для образца № 2 уменьшается, что обусловлено появлением в системе значительного количества слабосвязанной воды (рис. 2). Из данных таблицы также следует, что для образца № 1 величина максимального изменения свободной энергии в слое сильносвязанной воды ( $\Delta G^s$ ) изменяется симбатно с концентрацией адсорбированной воды, в то время как для образца № 2 эта величина практически не зависит от в широком диапазоне концентраций.

В отличие от водных суспензий, когда капиллярные явления отсутствуют, в воздушной среде величина  $\gamma_s$  содержит две основные составляющие — понижение свободной энергии воды, обусловленное взаимодействием молекул воды с первичными или вторичными адсорбционными центрами поверхности ( $\Delta G_{ads}$ ), и сво-



**Рис. 3.** Зависимость суммарного изменения свободной энергии адсорбированной воды от ее концентрации в гидратированных порошках АСК.

бодной энергии пленки воды на границе раздела фаз адсорбированная вода – воздух ( $\Delta G_{liq}$ ) [8].

$$\gamma_s = \Delta G_{ads} + \Delta G_{liq} \quad (4)$$

Второй член в уравнении (4) определяется площадью поверхности пленки воды ( $S$ ) и величиной поверхностного натяжения ( $\sigma$ ). Для воды  $\sigma = 72$  мДж/м<sup>2</sup>. Тогда

$$\gamma_s = \Delta G_{ads} + \sigma s. \quad (5)$$

При анализе зависимостей  $\gamma_s = f(C_{H_2O})$  могут быть рассмотрены 3 схемы гидратации молекулярных кристаллов, которые составляют основу порошка АСК.

1. Адсорбированная вода равномерно размещается по поверхности, а после образования сплошной пленки воды с ростом  $C_{H_2O}$  происходит увеличение ее толщины.

2. Кластеры адсорбированной воды формируются на участках наибольшей энергетической неоднородности поверхности. С ростом  $C_{H_2O}$  кластеры воды увеличиваются и превращаются в микрокапли, поверхность которых и определяет границу раздела фаз вода – воздух. При этом сплошная пленка воды может не образовываться.

3. Адсорбция воды происходит благодаря капиллярной конденсации воды в полостях, образованных частицами АСК. Адсорбированная фаза определяется соотношением величин поверхностного натяжения воды на границах раздела фаз АСК – вода и вода – воздух, а также геометрическими параметрами частиц АСК. В этом случае  $\gamma_s$  практически не зависит от взаимодействия воды с активными центрами поверхности.

Возможно также существование одновременно нескольких механизмов гидратации поверхности частиц АСК.

Реализация описанных схем гидратации поверхности АСК предполагает разную зависимость  $\gamma_s$  от концентрации адсорбированной воды. Так, если реализуется схема 1, то после образования сплошной пленки

воды наклон зависимости  $\gamma_s = f(C_{H_2O})$  должен уменьшаться с увеличением  $C_{H_2O}$  из-за роста вклада от молекул воды в объеме пленки, которые относительно слабо связаны с поверхностью. Величина  $\Delta G^s$  при этом должна слабо зависеть от концентрации адсорбированной воды, поскольку при самой низкой температуре в фазу льда переходят те молекулы воды, которые находились в первом адсорбционном слое.

Если процесс гидратации описывается схемой 2, то пропорционально росту величины  $C_{H_2O}$  возрастает и поверхность границы раздела фаз вода – воздух. Следовательно, в широком диапазоне роста концентраций  $C_{H_2O}$  должно наблюдаться линейное увеличение  $\gamma_s$ . При малой гидратированности поверхности микрокапли воды растут на первичных адсорбционных центрах, которые отвечают максимальной энергии адсорбции воды. С ростом  $C_{H_2O}$  кластеры адсорбированной воды могут появляться и на менее активных центрах. Можно ожидать, что размер кластеров (микрокапель) адсорбированной воды будет обратно пропорционален энергии взаимодействия активных центров поверхности с молекулами воды. При вымораживании воды первыми замерзают наиболее крупные микрокапли, а затем капли меньшего диаметра. Так как с ростом гидратированности поверхности возрастает количество мелких микрокапель адсорбированной воды, то при этом должна возрастать и величина  $\Delta G^s$ .

Третья схема гидратации предполагает заполнение водой межчастичного пространства. С ростом  $C_{H_2O}$  происходит заполнение водой межчастичных пустот, начиная с самых узких, образованных мелкими частицами, и заканчивая самыми широкими. Соответственно вымораживание воды при понижении температуры происходит в обратном порядке. Первой замерзает вода в широких порах, а затем в порах меньшего диаметра. Величина понижения температуры замерзания в каждой полости определяется радиусом кривизны микрокапли, которая находится в поре. При этом независимо от исходной концентрации адсорбированной воды последней замерзает вода в порах самого малого диаметра, что предполагает отсутствие зависимости величины  $\Delta G^s$  от  $C_{H_2O}$ . Как и в случае схемы 2, на начальном этапе зависимости  $\gamma_s = f(C_{H_2O})$  с ростом  $C_{H_2O}$  должен наблюдаться линейный рост величины  $\gamma_s$ .

Исходя из экспериментальных зависимостей  $\gamma_s = f(C_{H_2O})$  и  $\Delta G^s = f(C_{H_2O})$  для образцов № 1 и № 2 (рис. 2), можно заключить, что основными схемами гидратации порошков АСК при  $C_{H_2O} > 20$  мг/г, являются схемы 2 и 3, причем схема 2 реализуется преимущественно для образца № 1, а схема 2 — для образ-

ца № 2. Изотропное заполнение поверхности молекулами адсорбированной воды, вероятно, имеет место только при низкой гидратированности поверхности, когда сплошная пленка адсорбированной воды не образуется и граница раздела фаз вода – воздух не вносит существенного вклада в измеряемую величину  $\Delta G$ .

Сопоставляя результаты, приведенные на рис. 1 и 2, можно заключить, что механизм гидратации АСК в водной среде существенно отличен от ее гидратации в порошках. Наибольшие отличия наблюдаются в величине  $\Delta G^s$ , которая в водной среде столь велика, что даже не может быть измерена в рамках используемого метода. Возможной причиной большой величины  $\Delta G$  воды при малых значениях  $C_{H_2O}$  является специфика строения первичных адсорбционных центров воды на поверхности АСК в водной среде. Так, в водной среде может происходить разрыв внутримолекулярной водородной связи в молекулах АСК и образование межмолекулярных водородных связей воды с гидроксильной группой кислоты.

На основании изложенного материала можно заключить, что различие в гидратированности образцов № 1 и № 2, по-видимому, связано с разной морфологией поверхности частиц АСК и особенностями гранулометрического состава порошков. В результате изменяется механизм гидратации АСК внутри таблетированной лекарственной формы.

Таким образом, метод ЯМР-спектроскопии в сочетании с методикой вымораживания жидкой фазы может быть использован для изучения процессов гидратации в таблетированных лекарственных формах в зависимости от технологии получения препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Георгиевский, Ф. А. Конев (ред.), *Технология и стандартизация лекарств*, ООО “РИРЕГ”, Харьков (1996), сс. 317 – 606.
2. И. А. Муравьев, *Технология лекарств*, Медицина, Москва (1980).
3. *Государственная фармакопея*, Медицина, Москва (1990).
4. V. V. Turov and R. Leboda, *Adv. Colloid Interface*, **79**(2–3), 173 – 211 (1999).
5. V. V. Turov and V. N. Barvinchenko, *Colloid Surface B*, **8**(3), 125 – 132 (1997).
6. А. А. Чуйко (ред.), *Химия поверхности кремнезема*, Т. 1, Наукова думка, Киев (2001), сс. 510 – 607.
7. В. П. Глушков (ред.), *Термодинамические свойства индивидуальных веществ*, Наука, Москва (1978).
8. V. V. Turov, R. Leboda, V. I. Bogilo, et al., *Langmuir*, **13**, 1237 – 1244 (1997).

Поступила 12.05.03.

## FEATURES OF ACETYSALICYLIC ACID HYDRATION IN TABLETS

V. V. Turov<sup>1</sup>, V. N. Barvinchenko<sup>1</sup>, A. S. Shalama<sup>2</sup>, V. A. Pokrovskii<sup>1</sup>, V. K. Pogorelyi<sup>1</sup>, and A. V. Turov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine;

<sup>2</sup> Borschchagovsk Chemico-Pharmaceutical Plant, Kiev, Ukraine;

<sup>3</sup> Kiev National University, Kiev, Ukraine

It is demonstrated that NMR in combination with a liquid phase freezing technique can be successfully used for the investigation of hydration processes in tablets as dependent on the production technology.