

# 离子交换树脂在药物传递系统中的应用

曾环想<sup>1,2</sup>,程刚<sup>1</sup>,潘卫三<sup>1</sup> (1. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 2. 深圳市制药厂, 广东 深圳 518029)

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693 (2006) 08-0762-03

离子交换树脂是一类能进行离子交换的功能性高分子聚合物, 一直以来广泛应用于水处理、石油化工、分析化学、食品及医药行业等领域。在医药工业中主要用于抗生素、维生素、天然产物及生化药物等的分离纯化<sup>[1]</sup>。近年来, 随着药剂学与各学科的相互渗透, 离子交换树脂也逐渐应用于药物传递系统的研究和开发。本文主要就有关于离子交换树脂的种类和性能, 以及其在药物传递系统中的应用作一概述。

## 1 离子交换树脂的种类和性能

离子交换树脂中含有一种 (或几种) 化学活性基团, 即交换官能团, 在水溶液中能离解出某些阳离子 (如  $H^+$  或  $Na^+$ ) 或阴离子 (如  $OH^-$  或  $Cl^-$ ), 同时吸附溶液中原来存在的其他阳离子或阴离子。树脂中化学活性基团的种类决定了树脂的主要性质和类别。离子交换树脂首先区分为阳离子树脂和阴离子树脂两大类, 它们可分别与溶液中的阳离子和阴离子进行离子交换。阳离子树脂又分为强酸性和弱酸性两类, 阴离子树脂又分为强碱性和弱碱性两类。在实际使用中, 常根据需要对这些离子交换树脂进行转型。例如常将强酸性阳离子树脂先与  $NaCl$  作用, 转变为钠型树脂再使用。这样可以避免离子交换反应时放出  $H^+$ , 导致溶液  $pH$  下降。

离子交换树脂根据其合成原料的种类不同, 又可分为苯乙烯系树脂和丙烯酸系树脂。它们分别是苯乙烯和丙烯酸 (酯) 与交联剂二乙烯苯产生聚合反应, 形成具有长分子主链及交联横链的网络骨架结构的聚合物。离子交换树脂的交联度, 即树脂聚合反应时所用二乙烯苯的百分数, 对树脂的性质有很大影响。通常, 交联度高的树脂聚合得比较紧密, 坚牢而耐用, 密度较高, 内部空隙较少, 对离子的选择性较强; 而交联度低的树脂孔隙较大, 脱色能力较强, 反应速度较快, 但吸水膨胀性较大, 机械强度稍低, 比较脆而易碎。除上述苯乙烯系和丙烯酸系这两大系列以外, 离子交换树脂还可由其他有机单体聚合制成。如酚醛系、环氧系、乙烯吡啶系、脲醛系等。

离子交换树脂进行离子交换反应的性能, 表现为它的“离子交换容量”, 即每克干树脂或每毫升湿树脂所能交换的离子的毫克当量数。离子树脂交换容量的测定一般以无机离子进行。因为这些离子尺寸较小, 能自由扩散到树脂体内, 与它内部的全部交换基团起反应。离子交换树脂对溶液中的不同离子有不同的亲和力, 对它们的吸附有选择性。譬如, 离子交换树脂对阳离子的吸附通常是高价离子被优先吸附, 而低价离子的吸附较弱; 在同价的同类离子中, 直径较大

的离子的被吸附力较强。

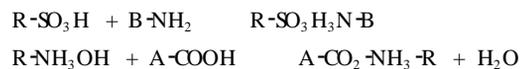
另外, 根据离子交换树脂的物理结构还可分为凝胶型和大孔型树脂。凝胶型树脂的高分子骨架, 在干燥的情况下内部没有毛细孔。它在吸水时润胀, 在大分子链节间形成很细微的孔隙; 大孔型树脂是在聚合反应时加入致孔剂, 形成多孔海绵状构造的骨架, 内部有大量永久性的微孔, 再导入交换基团制成。它并存有微细孔和大网孔, 表面积很大, 活性中心多, 离子扩散速度快, 离子交换速度也快很多, 约比凝胶型树脂快十倍。大孔结构树脂对离子的选择性小于凝胶型树脂。

离子交换树脂的化学性质较稳定, 一般不溶于水、酸碱溶液及有机溶剂, 但其含有大量的亲水基团, 与水接触即吸水膨胀。当树脂中的离子变换时, 如阳离子树脂由  $H^+$  转为  $Na^+$ , 阴树脂由  $Cl^-$  转为  $OH^-$ , 也会因离子直径增大而发生膨胀, 增大树脂的体积。通常, 交联度低的树脂的膨胀度较大。在设计离子交换体系时, 必须考虑树脂的膨胀度, 以适应生产运行时树脂吸水或离子转换导致树脂的体积变化。

离子交换树脂在国内外都有很多制造厂家, 品种也很多, 因化学组成和结构不同而具有不同的功能和特性, 适应于不同的用途。应用树脂要根据工艺要求和物料的性质选用适当的类型和品种。譬如, 美国 Rohm & Hass 公司生产的 Amberlite 系列和 Duolite 系列树脂等, 均符合美国 FDA 药用要求, 可用于药物的处方调配或作为载体用于传递系统的研究与开发。

## 2 药物树脂复合物的制备与性质

一般来说, 离子交换树脂是一种流动性很好的粉末, 粒径在  $25 \sim 150 \mu m$  左右。它们在所有溶剂中和任何  $pH$  条件下均不溶解, 且不被机体吸收, 因而没有毒性。它们能够交换溶液中的离子, 当然这些离子不仅仅是小的无机离子 (如  $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Mg^{+2}$ 、 $HCO^+$ 、 $Cl^-$ ), 也包括分子量较大的有机离子 (如离子型药物)。离子交换树脂与解离型药物的离子交换平衡反应如下:



式中,  $R-SO_3H$  和  $R-NH_3OH$  分别代表阳离子树脂和阴离子树脂,  $B-NH_2$  和  $A-COOH$  分别代表碱性药物和酸性药物。这是一个可逆反应, 正向表示药物上载, 逆向表示药物释放。反应的平衡点取决于药物和树脂所处的环境, 包括药物和树脂的  $pKa$  值、分子量、溶解度、竞争离子的浓度及溶液的温度

作者简介: 曾环想, 男, 副主任药师, 在读博士, 从事制剂新技术及产业化研究。Tel: 0755-82433448 Fax: 0755-82263799 E-mail: zenghxg@tm.com

等。

树脂上载药物后被称为药物树脂复合物。它的制备一般是先把解离型药物溶解在水中,再加入适当的离子交换树脂混合在一起,活性药物就会通过离子交换作用吸附到树脂上,然后过滤除去水分,干燥即得药物树脂复合物。树脂的载药量通常取决于扩散速率、平衡常数、温度及竞争离子的浓度等。

用传统方法制备药物树脂复合物的效率通常较低,特别是对难溶性药物来说,通常要用大量的水来溶解药物,或加入乙醇等有机溶剂来增加药物的溶解度。Bellamy等<sup>[2]</sup>发明了一种采用水、四氯乙烯或混合溶剂来高效制备药物树脂复合物的方法:首先把活性药物、离子交换树脂和合适溶剂混合在一起,然后把这混合液在一定的温度(5~30℃)和压力(350~700kPascals)下保持一段时间(5~30min)。在这种制备方法中,离子交换树脂与溶剂的比例约为1至1.5,树脂载药量可达15%~80%。

药物树脂复合物的性质与起始的离子交换树脂非常相似,也都具有良好的流动性,粒子大小也相近,可以进一步作制剂加工。近年来,药物树脂复合物已广泛用于药物制剂的多个方面,如药物的掩味、稳定、促溶以及缓释作用等<sup>[3-4]</sup>。

### 3 离子交换树脂的掩味作用

如何改善苦味药物在加工成的制剂中的口感,使众多病人乐于接受,一直是药剂学家们面临的重要课题。在形形色色的药用矫味剂中,离子交换树脂近年来发展较快<sup>[5-7]</sup>。药物树脂复合物不溶于水,因而可以改善或屏蔽药物的苦味。国外上市的多种产品使用了Amberlite型大孔树脂作为药用矫味剂,如史克必成公司的Senoxal口服液<sup>[8]</sup>、葛兰素公司的雷尼替丁混悬剂<sup>[9]</sup>以及汽巴嘉基公司的右美沙芬糖浆剂<sup>[10]</sup>等。作为改善苦味使用的大孔型离子交换树脂的用量可随药物品种不同而变化。原则上主药与离子交换树脂的用量克分子比应在0.1~0.75之间为宜。最适合作为药用矫味剂的大孔型离子交换树脂应为美国Rohm & Hass公司所生产Amberlite RP 88或Amberlite RP 64。它们均能有效改善苦味药物的适口性并可延长药物在体内的作用时间,故可作为药物矫味剂的最佳选择之一。

### 4 离子交换树脂的稳定作用

有些药物的稳定性通常受到环境因素,如水分、光照、pH等的影响,而制成药物树脂复合物后通常会比药物本身更稳定<sup>[5]</sup>。因为药物被吸附分散在离子交换树脂的高分子骨架体系内,避免了环境因素对它的影响。譬如,维生素B<sub>12</sub>具有较强的引湿性,在酸碱中不大稳定,遇光时亦会降解,同时,它也是唯一含有主要矿物质的维生素,很难被人体吸收。但将其制成药物树脂复合物后,其稳定性大大改善,而且口服时可避免胃酸的破坏从而提高生物利用度<sup>[11]</sup>。

### 5 离子交换树脂的促溶作用

难溶性药物的溶出度和生物利用度一般较低,当制成药物树脂复合物后,这一问题往往会得以改善。也就是说,难溶性离子型药物从药物树脂复合物中溶出的速率要远远大

于原药的溶出速率。譬如,吡罗美辛在模拟胃液中的饱和溶解度只有6mg/L,当把过量的吡罗美辛放在模拟胃液中的连续搅拌3d,其溶液浓度也只有1mg/L,而吡罗美辛树脂复合物在同样条件下却能在30min内达到饱和溶解度<sup>[13]</sup>。这与微粉化技术相似,都是只改善溶出速率,并不增加药物的溶解度。但微粉化技术通常需要特殊的设备,而且容易发生晶型转变和微粒重新聚结,而离子交换树脂技术则没有这些问题。离子交换树脂的促溶作用可能有两个机理:一是单个药物分子结合到树脂功能团上,溶出时无需克服晶格能;二是离子交换树脂有一定的亲水性,药物容易被润湿。

### 6 离子交换树脂的缓释作用

离子交换树脂作为载体用于延缓药物释放的研究报道及专利较多。譬如双氯芬酸钠缓释片<sup>[12]</sup>是通过将双氯芬酸钠上载到强碱性阴离子树脂上形成药物树脂复合物,并辅以凝胶骨架来达到控制药物释放速度的目的,其在8h的药物释放量约为70%。又如右美沙芬缓释混悬剂<sup>[13]</sup>是通过药物树脂复合物,并辅以高分子膜包衣来达到缓释作用的。药物释放曲线的形状通常受树脂类型、载药量、粒径、包衣及处方组成等的影响。贺芬等<sup>[14]</sup>研究了右美沙芬树脂复合物的体外释药特性及其在健康志愿者体内的药动学行为。刘宏飞等<sup>[15]</sup>研究了盐酸氨溴索药物树脂复合物的体外释药动力学。

众所周知,当干燥的离子交换树脂或药物树脂复合物遇到水或与胃肠液接触时均会发生膨胀,其体积增大有时甚至可达60%。Raghunathan等<sup>[7]</sup>研究发现药物树脂复合物在包衣过程中容易膨胀而导致衣膜剥落,但采用PEG浸渍技术处理树脂后再进行包衣,就可以保证药物树脂复合物在贮存期间及在胃肠道中均不会因树脂膨胀而导致缓释衣膜破裂,从而避免药物崩释现象的发生。Raghunathan等<sup>[16]</sup>还发现用甘油(15%~25%,w/w)浸渍处理过的磺酸型阳离子树脂可以改善其可包衣性,从而可通过良好的衣膜来控制药物的释放行为。Chow等<sup>[17]</sup>用羟丙甲纤维素、山梨醇或聚乙烯吡咯烷酮对离子交换树脂进行处理后也可以改善其包衣性能。因此Raghunathan等认为药物树脂缓释系统的制备通常包括三个步骤:药物树脂复合物的制备;药物树脂复合物的浸渍处理;处理后药物树脂复合物的缓释包衣。但Kelleher等<sup>[18]</sup>认为,只要树脂复合物的载药量达到一定的临界值(大于30%,w/w),就无需作浸渍处理,也可以确保其在水或胃肠液中的膨胀不足以胀破衣膜。然而药物树脂复合物的制备和表征也是较麻烦的,Hughes等<sup>[19]</sup>通过研究发现只要解离型药物与离子交换树脂混合在一起,而无需制备药物树脂复合物,也可以达到理想的药物释放行为。因为当解离型药物与未载药的离子交换树脂同时给药到达胃肠道时,药物在被机体吸收的同时也会通过离子交换反应上载到树脂上,直到热力学平衡状态。由于药物持续不断地被机体吸收,离子交换反应平衡则不断地被破坏,使离子交换反应逆向进行,载药树脂又把药物不断地释放到胃肠液中,从而达到药物缓释的目的。

## 7 离子交换树脂的其他应用

离子交换树脂还可用于容易吸湿或易潮解药物的抗液化处理。譬如,丙戊酸钠是一种非常容易吸潮液化的抗惊厥和癫痫药<sup>[20]</sup>,当它与离子交换树脂结合形成药物树脂后,则不会吸湿液化,而且和离子交换树脂一样,保持良好的粉体流动性。离子交换树脂也可用于解决药物多晶型问题,由于药物树脂复合物是一种无定型固体粉末,其药物溶出不受药物晶型的影响<sup>[4]</sup>。离子交换树脂还可用于防止成瘾性药物的滥用,甚至可有效防止不法分子从管制药品中提取有效成分<sup>[21]</sup>。此外,离子交换树脂还可用于减轻刺激性药物对胃肠道的不良反应<sup>[22]</sup>。

## 8 展望

随着现代有机合成技术的迅速发展,出现了许多性能优良的离子交换树脂。自1956年首次提出将离子交换技术用于控制药物释放以来,国外有关离子交换树脂在药物传递系统中的应用研究和专利申请不断增多<sup>[23-25]</sup>。国内李振华等对药物树脂的离子交换反应特性和控制药物释放机理也进行了有益的探索研究<sup>[26-30]</sup>。

近年来,随着给药系统理论研究的深入进行和高分子材料科学的发展,药物传递系统的研究从品种到剂型都在不断地增多。缓控释固体制剂虽然能有效地延缓药物在体内的吸收,从而使血药浓度平稳,不良反应降低,药物的有效性、安全性及用药的顺应性得到改善,但适用于儿童和老人等特殊患者的剂型和制剂非常有限。因此,药剂学家们纷纷采用离子交换技术来研究开发口感好且能延长药效的缓释液体制剂。譬如,德国MACK公司生产上市的Codipront糖浆剂、美国Celltech公司开发上市的缓释混悬剂Delsym和Codeprex<sup>TM</sup>,以及我国上海医药工业研究院研制的右美沙芬缓释混悬液等,均能很好地改善药物的有效性和安全性,提高患者用药的顺应性。

## 参考文献

- [1] 浦宇,王芝祥. 吸附树脂及其在天然产物和抗生素中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(12): 636-644.
- [2] Bellamy SA, Hughes L. Method for preparing resinsates [P]. US Pat. 20020031490, 2002-03-14.
- [3] Hughes L. Ion Exchange Resins Unique Solutions to Formulation Problems [J]. Pharmaceutical Technology, 2004, 28(6): 20-25.
- [4] 李振华,平其能,刘国杰. 离子交换树脂控制药物释放研究进展. 离子交换与吸附, 1997, 13(6): 613-619.
- [5] Dirk M, Block W, Hamann HJ. Pharmaceutical preparations comprising ion exchange resins charged with active ingredients [P]. US Pat. 2004247560, 2004-12-09.
- [6] Gao R, Shao ZJ, Fan ACL, et al. Taste masking of oral quinolone liquid preparations using ion exchange resins [P]. AU Pat. 777993, 2004-11-11.
- [7] Sakamoto K, Tsubokura Y, Takamori Y. Aqueous glucosamine salt solution improved in taste and method for producing the same [P]. JP pat. 2003204770, 2003-07-22.
- [8] Leonard GS, Cooper D. Oral liquid compositions containing par-

axetine [P]. US Pat. 5811436, 1998-09-22.

- [9] Douglas SJ, Bird FR. Process for the preparation of a ranitidine resin absorbate [P]. EP Pat. 0431759, 1991-06-12.
- [10] Fischer FX, Khanna SC. Resinate sustained release dextromethorphan composition [P]. EP Pat. 0225615, 1987-06-16.
- [11] Edward FB, Ira JF, Roy JT. Vitamin B12 Products and Preparations Thereof [P]. US Pat. 2830933, 1958-04-15.
- [12] Raghunathan Y. Prolonged release pharmaceutical preparations [P]. US Pat. 4221778, 1980-09-09.
- [13] Wen B, Ramsay MP, Scheurer H, et al. Antitussive drugs delivered by ion exchange [P]. US Pat. 6001392, 1999-12-14.
- [14] 贺芬,奚连,侯惠民. 含药树脂微囊法制备口服缓释混悬液. 右美沙芬口服缓释混悬液. 中国医药工业杂志, 2003, 34(6): 276-279.
- [15] 刘宏飞,聂淑芳,潘卫三等. 盐酸氨溴索药物树脂复合物体外释药动力学的研究. 沈阳药科大学学报, 2004, 21(2): 84-86.
- [16] Raghunathan Y. Controlled release pharmaceutical preparations [P]. US Pat. 4847077, 1989-07-11.
- [17] Chow SL, Raghunathan Y. Coatable ion exchange resins [P]. US Pat. 4859461, 1989-08-22.
- [18] Kelleher WJ, Capanzano AE. Sustained release drug-resin complexes [P]. US Pat. 4996047, 1991-02-26.
- [19] Hughes L, Bellamy SA, Hann C. Extended release of active ingredients [P]. US Pat. 20020176842, 2002-11-28.
- [20] Safadi MS, Barder M, Golander Y, Yacobi A, et al. Process for preparing non-hygroscopic sodium valproate composition [P]. US Pat. 2004208927, 2004-10-21.
- [21] Hughes L, Bellamy SA. Pharmaceutical formulation including a resinate and aversive agent [P]. US Pat. 2004126428, 2004-07-01.
- [22] Will JP, Hughes L. Ion exchange resins for alleviation of upper gastrointestinal irritation [P]. EP Pat. 1396265, 2004-03-10.
- [23] Mertin D, Daube G, Edingboh M. Pharmaceutical preparations for oral administration, containing ion-exchange resins loaded with active ingredients and intrinsically viscous gelling agents as thickening agents [P]. CA Pat. 2487648, 2003-12-11.
- [24] Irwin WJ, MacHale R, Watts PJ. Drug-delivery by ion exchange Part V II Release of acidic drugs from anionic exchange resinate complexes [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1990, 16(6): 883-898.
- [25] Sriwongjanya M, Bodmeier R. Effect of ion exchange resins on the drug release from matrix tablets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 1998, 46(3): 321-327.
- [26] 李振华,平其能,刘国杰. 口服液体控释给药系统研究进展. 药学进展, 1998, 22(1): 9-15.
- [27] 李振华,皮洪琼,何炳林. 钙阻抗剂的离子交换反应动力学和热力学研究. 功能高分子学报, 2000, 13(1): 1-5.
- [28] 李振华,皮洪琼,何炳林. 阳离子交换树脂对钙拮抗剂的吸附及控释特性. 物理化学学报, 2000, 16(4): 379-384.
- [29] 李振华,皮洪琼,袁直,何炳林. 强酸和弱酸阳离子交换树脂与盐酸维拉帕米的静态交换反应特性研究. 离子交换与吸附, 2001, 17(1): 38-45.
- [30] 李振华,皮洪琼,袁直,何炳林. 盐酸地尔硫卓药物树脂复合物的制备及其体外释药动力学研究. 离子交换与吸附, 2001, 17(1): 1-8.

收稿日期: 2005-06-30