

文章编号：(2007)04-0216-05

离子交换树脂在药物制剂中的应用

刘宏飞¹, 王铭洲², 潘卫三¹

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 罗门哈斯(中国)投资有限公司 上海 201203)

摘要：**目的** 对离子交换树脂及其于药物制剂中的应用进行综述。**方法** 查阅近 10 年来国内外有关离子交换树脂于药物制剂中应用的文献，并对其中的 21 篇进行归纳整理。**结果** 离子交换树脂在药物制剂中应用广泛，最重要是应用于口服液体缓控释给药系统。**结论** 离子交换树脂在药物制剂领域倍受关注，为新型给药系统的研制提供了新的思路与方法。

关键词：药剂学；药物制剂；综述；离子交换树脂；药物树脂；口服药物树脂液体缓控释给药系统

中图分类号：R94

文献标志码：A

自 1935 年英国人 Adams 和 Holmas 首先合成以酚醛树脂为骨架的离子交换树脂和 1945 年 D'Alelio 研制成交联苯乙烯型离子交换树脂以来^[1], 因其高交换容量和良好的稳定性而引起人们的普遍重视, 离子交换树脂及其应用技术得到迅速发展。长期以来离子交换技术一直广泛应用于化工生产、湿法冶金、原子能工业、食品工业、医药工业、分析化学与环境保护等多个领域; 在药学方面最早是用于抗生素提取、分离, 维生素浓缩, 天然药物提取和纯化等^[2], 20 世纪 70 年代以来逐渐应用于药物传递系统的研究和开发。目前所使用的离子交换树脂几乎都是具用一定交联度的球形共聚物, 国际上已有百余种不同品牌的树脂, 美国 FDA 已批准 Rohm&Hass 公司的药用级离子交换树脂上市, 并已经收录于美国药典 23 版。作者将从药物制剂研究的角度, 对于离子交换树脂及其在药学方面的应用现状作一综述。

1 离子交换树脂

离子交换树脂是一类带有功能基团的可以再生、反复使用且不溶性情性高分子材料, 不为生物体吸收。整个分子由三部分组成^[3]: 具有三维空间立体结构的网状骨架; 与网状骨架载体以共价键连接不能移动的活性基团, 亦称功能基团; 与活性基团以离子键结合, 电荷与活性基团相反的活性离子, 亦称平衡离子。如聚苯乙烯磺酸型树脂, 其骨架是聚苯乙烯高分子, 活性基团是磺酸基, 平衡离子是钠离子。

根据可交换离子的不同, 离子交换树脂分为阳离子交换树脂和阴离子交换树脂两大类, 由于酸碱性强弱不同又可分强酸性和弱酸性阳离子交换树脂及强碱性和弱碱性阴离子交换树脂。在水介质中, 离子与树脂间发生液固两相间的传质与化学反应过程, 它们的结合是可逆的, 即在一定条件下能够结合, 条件改变后也可以被释放出来。

离子交换反应进行的速度与程度受到其结构参数, 如酸(碱)性、交换容量、交联度、粒径等的影响。因此, 具有应用价值的离子交换树脂应符合以下基本要求^[4-5]:

收稿日期：2007-01-15

作者简介：刘宏飞(1979-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 博士后, 主要从事液体缓控释制剂的研究, Tel.13940428736, E-mail liuhongfei1979@sohu.com; 潘卫三(1958-), 男(汉族), 江苏扬州人, 教授, 博士, 主要从事药物新剂型的研究, Tel.024-23953241, E-mail ppwwss@163.com.

- 1) 有尽可能大的交换容量和反复的交换能力；
- 2) 有良好的交换选择性，用以取得较好的分离效果；
- 3) 在结构中必须具有一定的交联度构成体型的热固体脂，使其不溶于一般酸、碱及有机溶剂；
- 4) 化学性质稳定，树脂应纯净，不含杂质，经受酸、碱、盐、有机溶剂及温度的作用，不发生物理及化学变化或释放出分解物；
- 5) 交换速度快、可逆性好、易平衡、易洗脱、易再生、交换效率高；
- 6) 物理性能好，树脂颗粒大小合适、粒度均匀、比重适宜，具有一定的强度。

在药学方面，根据用途不同，选取适宜的树脂类型。例如，要使制得的药树脂中药物具有较快的溶出速率可选择低交联度、小粒径的弱酸性或弱碱性树脂，在吸附药量较高时可提高溶出速率。相反，如要求药物缓慢释放或要求最大限度掩盖药物的苦味，则要求高交联度、粒径大的强酸性或强碱性树脂。最为常用的是凝胶型离子交换树脂。凝胶型树脂一般是在凝胶载体骨架上引入活性基团而成的，故凝胶型树脂又称为“微孔型”树脂，其交联度、孔隙率和表面积均较低，它只能在水肿溶胀状态下进行使用，其交换速度随交联度的增加而显著地减慢且吸附能力低，易污染及老化。交联度高的凝胶型树脂结构紧密、孔度小、密度大、溶胀系数小、机械强度大、对大小不同离子的选择性也高。常用品种有以下2种^[6]：(1) 强酸性苯乙烯阳离子交换树脂，本品是在苯乙烯-二乙烯共聚基体上带有磺酸基($-\text{SO}_3\text{H}$)的强酸性阳离子交换树脂。其使用 pH 值范围为 0~14；使用温度：钠型<120℃，氢型<100℃；规格相当于美国 Rohm&Hass 公司的 AmeberliteIR-120，其用途主要用于抗生素的提取和分离。(2) 强碱性苯乙烯离子交换树脂，本品是在苯乙烯-二乙烯共聚基体上带有季铵基($-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$)的阴离子交换树脂。其使用 pH 值范围为 0~14；使用温度：氯型<80℃，氢氧<60℃；规格相当于美国 Rohm&Hass 公司的 Amberlite IRA-400，主要用于抗生素的提取和分离。

2 离子交换树脂在药学方面的应用

在国外离子交换吸附科学技术发展很快，各种新的离子交换材料与吸附材料不断出现，开发了许多专用的、特殊的离子交换剂和吸附剂，应用领域迅速扩大，尤其在医学、生物化学等方面的应用，取得了许多重要的成果^[7]。例如，应用强酸性阳离子交换树脂对尿毒症、急性肝衰竭患者进行血液灌流治疗时，可明显清除尿素氮和血氨；应用阴离子交换树脂对非结合胆红素及巴比妥类药物具有良好的吸附功能；吸附树脂对急性药物中毒患者进行血液灌流，也已取得满意效果，对某些脂溶性有毒物质的吸附性能已超过了活性炭。

与此同时，在药学方面，随着离子交换理论的日臻完善和药用离子交换树脂合成技术的成熟，使“离子交换技术”的应用倍受瞩目。自 1956 年，Raghuathan 首次提出药物树脂给药系统，此后的几十年中这一技术的研究不断深入，至今已趋于成熟。树脂分子结构中的解离酸性或碱性基团可以通过离子键与荷正电或荷负电药物结合形成聚合物盐，供口服或其他非注射途径给药，达到延长作用时间、稳定释药速度、提高生物利用度等目的。

2.1 药物树脂缓控释给药系统

离子交换树脂的控释应用主要是在胃肠道中控制药物释放(口服药物树脂缓控释系统)和作为载体用于靶向释放系统。由于离子交换的可逆性,药物树脂口服进入胃肠道后,与胃肠道中的生理性离子发生反向离子交换反应而持续释放药物,发挥疗效。由于胃肠液中的离子种类及其强度相对恒定,故药物释放特性可精确服从为目标制剂所设计的控释标准,而不依赖于胃肠道的 pH 值、酶活性及胃肠液的体积等生理因素。但鉴于药物从药树脂复合物中释放较快,因此采取了微囊化技术进一步控制药物的释放,从而形成了第一代的口服药树脂控释系统。同时为避免贮存期及在胃肠道内因树脂膨胀而引发的控释膜破裂,造成药物“突释”,美国 Pennwalt 公司对第一代离子交换胃肠道控释给药系统进行了改进^[8-11],即将药树脂用浸渍剂(impregnating agent)如 PEG4000 和甘油处理,阻止了树脂在水性介质中的膨胀,最后采用空气沸腾床包衣等技术用水不溶性但可渗透的聚合物,如乙基纤维素对药树脂包衣作为速率控制屏障来调节药物释放,由此得到第二代口服药树脂控释系统,即 Pennkinetic[®]系统^[12-15]。

目前,国外已有许多产品上市,以 Amberlite GC 120 型树脂为载体的氢溴酸美沙控释混悬剂(商品名为 Delsym)和以 Amberlite IRP 69 型树脂为载体的双氢可待因控释混悬剂(商品名为 Histions)都表现出良好的治疗效果^[16-17]。制成这类制剂的药物还有扑尔敏、布洛芬、盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、盐酸苯海拉明、硫酸沙丁胺醇、氯丙嗪、茶碱、对乙酰氨基酚、苯甲酸盐和双氯酚酸等。2000 年上海现代药业也率先推出国内首个药物树脂液体缓释制剂右美沙芬缓释混悬剂。

与其他给药系统相比,口服药物树脂缓控释制剂具有如下特点^[18-20]:

- 1) 药物的释放不依赖于胃肠道内的 pH 值、酶活性、温度以及胃肠道液的体积。另外,由于胃肠道液中的离子种类及其强度维持相对恒定,因此药物在体内可以恒定速率释放;
- 2) 制剂中含有大量的药树脂微囊,服用时可消除胃排空的影响,延长药物释放时间;
- 3) 药物和离子交换树脂形成药树脂可阻滞药物在胃肠道内的水解,从而提高药物的稳定性;
- 4) 形成的药树脂可掩盖药物的不良异味,增加制剂的可口性;
- 5) 能形成稳定性良好的液体缓控释制剂,有效解决了缓释混悬剂长期贮存易引发药物自控释微粒中泄漏造成药物的突释的技术难点,供儿童及有吞咽困难的老年人服用。

当然,该系统亦有其不足之处,即仅适合可解离药物的控释,结合药量受树脂交换容量的限制,以及长期口服可能产生胃肠道正常离子被交换后带来的生理紊乱等。

2.2 药物树脂靶向给药系统

离子交换树脂除了上述用于口服药树脂缓控释系统外,还可用于靶向给药^[7]。近年来,越来越多的临床研究表明,抗肿瘤药物的选择性不高,从而限制了药效的进一步发挥。因此,将药物选择性地输送到特定部位以提高局部药物浓度、减少全身毒性和不良反应的靶向给药系统已越来越受到重视。靶向给药系统由药物与载体组成,常见的载体有微球、脂质体、单克隆抗体、复乳及细胞载体等,而利用离子交换原理可将药物制成非生物降解的药树脂微球。

一般认为,粒径大于 50 μm 的微粒在靶组织的滞留量少于粒径较小的微粒。因此,可根据药物的性质选择具有适宜交联度和孔径的离子交换树脂,制备成相应的药物树脂微球。由于血液中的离

子种类和强度较为恒定且树脂微球体积较小，因而可将药树脂微球进行静脉注射并结合 γ -闪烁照相技术对其靶向性进行评价，树脂微球的粒径和孔径是离子在树脂内部扩散的限速因素，而且影响其对组织的靶向性及在靶组织的释药行为。

2.3 其他应用

离子交换树脂除作为药物载体用于药物传递系统外，在药物制剂中还有很多其他用途^[21]。例如，分子结构中含有 2 个以上氨基氮原子的药物常有苦味，因而难以制成溶液剂或咀嚼片供临床使用，采用离子交换技术将药物与弱酸性阳离子交换树脂如丙烯酸聚合物及其共聚物、异丁烯酸聚合物及其共聚物（交换容量大于 $6 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ 、粒径为 $50 \sim 420 \mu\text{m}$ ）制成药树脂可保证得到较高载药量且掩盖苦味。又如，盐型凝胶离子交换树脂遇水具有高溶胀性，因而适于用作片剂的崩解剂，这对疏水或蜡状的药物尤为有用，通常用作崩解剂的树脂的用量约为片质量的 5%~15%。另外，若联合使用的药物之间易发生化学反应相互作用，则制剂会出现稳定性问题。为提高复方制剂的稳定性，可先将其中一种药物或几种药物分别制成药树脂，再制备复方制剂。

3 结语

离子交换技术及离子交换树脂在药物制剂领域倍受关注，为传统剂型的改革和新剂型即新型给药系统的研制提供了新的思路与发展契机。但仍存在许多不足，特别是在国内，药物树脂的相关剂型上市品种极少，药用级离子交换树脂辅料的研究和开发更是空白。致力开发出更多具有良好临床疗效的药物树脂新品种，填补药用级离子交换树脂辅料的国内空白，创新研制功能性离子交换树脂辅料将是未来的发展方向。

参考文献：

- [1] 钱庭宝. 离子交换剂应用技术[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1984: 56-58.
- [2] 何炳林. 离子交换吸附树脂[M]. 上海: 上海科学教育出版社, 1995: 78-83.
- [3] 化学工业部人事教育司. 离子交换[M]. 北京: 化学工业出版社, 1997: 37-41.
- [4] AMSEL'L P, HINSVARK O N, ROTENBERG K, et al. Recent advances in sustained release technology using ion exchange polymers[J]. Pharm Technol, 1984, (8): 28-31.
- [5] SWARBRICK J, BOYLAN I C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Vol. 8[M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1993: 54-57.
- [6] FARAY Y, NAIM J G. Rate of release of organic carboxylic acids from ion exchange resins [J]. J Pharm Sci, 77(10): 872-874.
- [7] 平其能, 李振华. 现代药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 341-349.
- [8] HIDEKI I, KAZUHIRO F, YOSHINOBU F, et al. Use of ion-exchange resins to prepare $100 \mu\text{m}$ -sized microcapsules with prolonged drug-release by the Wurster process[J]. Int J Pharm, 2001, 216(1-2): 67-76.
- [9] MOTYCKA S, NAIRN J G. Influence of wax coatings on release rate of anions from ion-exchange resin beads[J]. J Pharm Sci, 78, 67(4): 500-505.

- [10] TORRES D, GARCIA-ENCINA G, SEIJO B. Biopharmaceutical evaluation of microencapsulated ion-exchange resins containing theophylline[J]. *J Pharm Biopharm*, 1995, 41(2): 127–132.
- [11] PERUMAL D. Microencapsulation of ibuprofen and Eudragit® RS 100 by the emulsion solvent diffusion technique[J]. *Int J Pharm*, 2001, 218(1-2): 1–7.
- [12] MOTYCKA S, NEWTH C J L, NAIM K. Preparation and evaluation of microencapsulated and coated ion exchange resin beads containing theophylline[J]. *J Pharm Sci*, 1985, 74(6): 643–646.
- [13] RAGHUNATHAN Y, AMSEL L, HINSVARK O, et al. Sustained release drug delivery system I : coated ion exchange resin system for phenylpropanolamine and other drugs[J]. *J Pharm Sci*, 1981, 70(4): 379–384.
- [14] SPROCKEL O L, PRAPAITRAKUL W. Effect of Eluant properties on drug release from cellulose acetate butyrate coated drug resin complexes[J]. *Int J Pharm*, 1988, 28(3): 217–221.
- [15] BURKE G M, MENDES R W, JAMBHEKAR S S. Investigation of the applicability ion exchange resins as a sustained release drug delivery system for propranolol hydrochloride drug[J]. *Dev Ind Pharm*, 1986, 12(5): 713–714.
- [16] RAGHMATHAN Y. Prolonged release pharmaceuticals preparation: US, 4, 221, 778[P]. 1998-07-08.
- [17] DENNIS J R, HINSVARKL S. Bioavailability evaluation of a controlled-release dextromethorphan liquid[J]. *J Clin Pharmacol*, 1987, 27: 133–139.
- [18] 傅崇东, 徐惠南. 口服控释混悬剂[J]. *上海医药*, 1998, 19: 27–29.
- [19] 傅崇东, 蒋雪涛. 离子交换树脂控释混悬剂的研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 1995, 26: 90–93.
- [20] 杨绮华. 药物载体系统的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11: 593–596.
- [21] 李振华, 平其能, 刘国杰. 口服液体控释混悬剂研究进展[J]. *药学进展*, 1998, 22(1): 9.

Application of ion-exchange resin in the pharmaceutical preparation

LIU Hong-fei¹, WANG Ming-zhou², PAN Wei-san¹

(1. School of pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China ; 2. Rohm & Hass(china) Holding co., LTD, Shanghai 201203, China)

Abstract: Objective To review the ion exchange resin and its application in the pharmaceutical preparation.

Methods To consult the literature of the application of ion exchange in the pharmaceutical application.

Results The ion exchange resin was widely application in the pharmaceutical preparation, especially for the oral liquid sustained-release drug delivery system. **Conclusions** The ion exchange resin offer the new consider and method for the new drug delivery system.

Key words: pharmaceutical preparation; ion exchange resin; drug-resinate; oral liquid sustained-release drug delivery system

(本篇责任编辑 : 赵桂芝)