



天津科技大学学报

Journal of Tianjin University of Science & Technology

ISSN 1672-6510, CN 12-1355/N

《天津科技大学学报》网络首发论文

题目: 盐酸哌甲酯与离子交换树脂复合的热力学与动力学研究
作者: 曾怡, 李聪慧, 王增明, 张慧, 郑爱萍, 李明媛
DOI: 10.13364/j.issn.1672-6510.20250067
收稿日期: 2025-03-31
网络首发日期: 2025-07-28
引用格式: 曾怡, 李聪慧, 王增明, 张慧, 郑爱萍, 李明媛. 盐酸哌甲酯与离子交换树脂复合的热力学与动力学研究[J/OL]. 天津科技大学学报.
<https://doi.org/10.13364/j.issn.1672-6510.20250067>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。



DOI: 10.13364/j.issn.1672-6510.20250067

盐酸哌甲酯与离子交换树脂复合的热力学与动力学研究

曾 怡¹, 李聪慧², 王增明², 张 慧², 郑爱萍², 李明媛¹

(1. 天津科技大学生物工程学院, 天津 300457;

2. 军事医学研究院, 北京 100850)

摘 要: 在药物制剂中, 离子交换树脂 (ion exchange resins, IER) 通过与药物发生离子交换形成药物-树脂复合物, 可用于药物的掩味、释药速度调节和提高药物稳定性。从热力学和动力学的角度研究药物-树脂交换过程的机制, 使用简单级数反应模型、收缩核模型 (shrinkage core model, SCM)、均匀扩散模型 (homogeneous diffusion model, HDM) 和 Boyd 模型等不同模型研究影响药物-树脂交换过程的因素。结果表明, 在热力学方面, 盐酸哌甲酯与树脂之间的交换过程是自发的熵减放热反应, 盐酸哌甲酯与树脂的交换遵循一级动力学过程, 影响交换速率的主要限制步骤是 IER 内部离子的扩散。药物/树脂比例、树脂粒径和抗衡离子种类均对交换反应速率有影响。本研究从热力学和动力学的角度揭示了盐酸哌甲酯与 IER 之间离子交换反应的本质, 为 IER 在制剂领域的应用提供技术支持。

关键词: 离子交换动力学; 离子交换热力学; 盐酸哌甲酯; 药物-树脂复合物; 离子交换树脂

中图分类号: R94

文献标志码: A

文章编号: 1672-6510 (0000) 00-0000-00

Thermodynamic and Kinetic of Methylphenidate Hydrochloride Compounded with Ion Exchange Resin

ZENG Yi¹, LI Conghui², WANG Zengming², ZHANG Hui², ZHENG Aiping², LI Mingyuan¹

(1. College of Biotechnology, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China;

2. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Ion exchange resins (IER) have been used in pharmaceutical preparations to form drug-resin complexes by ion exchange with drugs, which can be used for taste masking, release rate regulation and improving drug stability. This study aims to investigate the mechanism of the drug-resin exchange process from thermodynamic and kinetic perspectives, utilizing various models such as the simple order reaction model, shrinkage core model (SCM), homogeneous diffusion model (HDM), and Boyd model to explore the factors influencing the drug-resin exchange process. It was found that thermodynamically, the exchange process between methylphenidate hydrochloride and resin is an exothermic reaction with spontaneous entropy reduction. The exchange of methylphenidate hydrochloride with resin follows a first-order kinetic process. The main limiting step affecting the exchange rate is the diffusion of ions within the IER. The drug/resin ratio, resin particle size, and antagonistic ion species all have an effect on the exchange reaction rate. This paper reveals the nature of the ion-exchange reaction between methylphenidate hydrochloride and IER from the thermodynamic and kinetic perspectives, and provides technical support for the application of IER in the field of formulation.

Key words: ion exchange kinetics; ion exchange thermodynamics; methylphenidate hydrochloride; drug-resin complexes; ion exchange resins

收稿日期: 2025-03-31; 修回日期: 2025-05-31

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2023YFC2706100)

作者简介: 曾怡(1997—), 女, 河北唐山人, 硕士研究生; 通信作者: 李明媛, 副教授, ddsnano@126.com

离子交换树脂 (ion exchange resin, IER) 是一种网状交联结构的不溶性聚合物, 能够通过活性官能团与溶液中的带电离子进行交换, 形成不溶性药物-树脂复合物, 其结构包括骨架、活性基团和活性离子 3 部分^[1-2]。在水处理、石油化工和食品工业中, IER 在去除和净化各种类型的杂质或污染物方面发挥着重要作用^[1, 3-4]。IER 在缓控释药物递送系统、掩味技术和治疗特定疾病方面具有显著优势, 有助于优化药物治疗方案并提升患者的用药依从性。IER 能够调节体内药物的释放, 用于缓控释药物递送系统的构建。药物-树脂复合物可以单独用于药物递送系统, 或者通过缓释涂层材料或微囊改性进一步延迟释放^[5]。作为药物载体, IER 可以与药物离子相互作用^[6-7], 这种可逆结合可以减少不良的口味或风味。在需要掩盖口味的口服制剂中, IER 有着巨大的市场潜力^[8]。

在药物递送系统中, 聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂 (Amberlite®IRP69, IER) 作为药物辅料, 通过其活性离子与药物分子发生离子交换反应, 形成药物-树脂复合物, 从而实现掩味和缓释效果。盐酸哌甲酯与 IER 的复合过程遵循离子交换机制^[9]。Daihom 等^[10]在研究克林霉素与 IER 复合以及 Yang 等^[11]在研究雷尼替丁盐与 IER 的相互作用中, 均表明药物与树脂发生离子交换反应。这些研究从多角度验证了 IRP69 作为药物辅料时, 与药物形成复合物的过程涉及离子交换反应, 为掩味和缓释效果提供了科学依据。目前, 多项研究已将 IER 应用于儿童药物的掩味剂开发, 如盐酸哌甲酯咀嚼片^[9]、硫酸亚铁液体剂^[12]、盐酸克林霉素悬浮液^[13]和盐酸倍他司汀口服分散膜^[14]。IER 还可以作为活性药物用于治疗高钾血症和高胆固醇血症, 以及提高药物稳定性、促进药物溶解和将药物递送到特定部位^[1, 15]。

目前, 对药物与 IER 之间交换机制的研究仍主要局限于宏观阶段, 现有文献主要涉及药物-树脂复合物在各种药物剂型中的制备、表征和应用, 很少有研究关注药物与树脂反应过程的热力学和动力学, 如能量转换、反应速率和速率限制步骤等方面。药物与 IER 的交换是固液两相转移的化学反应过程, 依据热力学 3 大定律, 计算离子交换反应的平衡常数与热力学参数变化, 以此判断反应方向及程度, 深入探究药物与树脂离子交换反应的本质, 进而深化对药物与树脂复合过程的理解。离子交换过程及其交换机制可以用物理和数学模型描述, 如收缩核模型 (shrinking core model, SCM)、均匀扩散模型 (homogeneous diffusion

model, HDM)^[16]和 Boyd 模型^[17]。这些模型最初是用于研究 IER 在环境工程中吸附有毒、有害和放射性离子的反应速率和速率限制步骤^[18]。因此, 本研究旨在深入研究 IER 与盐酸哌甲酯 (methylphenidate hydrochloride, MPH) 之间的交换机制, 从热力学和动力学的角度探讨离子交换过程与反应的本质, 探讨交换条件对反应速率和速率限制步骤^[19]的影响, 识别影响反应速率的关键因素。通过揭示药物-树脂交换过程的本质, 为相关制剂处方筛选、判断树脂的载药行为和释药行为提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

盐酸哌甲酯为实验室自制; 离子交换树脂, 美国陶氏化学公司; 乙腈、辛烷磺酸钠, 美国费舍尔化学公司; 磷酸, 中国医药集团化学试剂有限公司; 其他试剂根据实际需要为分析纯或色谱纯试剂, 所有实验均使用去离子水。

Ultimate 3000 型高效液相色谱仪, 美国 Thermo 公司; TB403 型千分之一天平, 美国 Denver 公司; SQP 型十万分之一天平, 德国 Sartorius 公司; FE28 型 pH 计, 梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司; HNY-200D 型智能恒温振荡器, 天津欧诺仪器股份有限公司; SHJ-48 型水浴磁力搅拌器, 常州高德仪器制造有限公司。

1.2 药物-树脂复合物的制备

在 MPH 溶液中加入离子交换树脂, 25 °C 水浴搅拌 (700 r/min), 在设定的时间点取样, 使用高效液相色谱仪检测样品浓度。考察药物与树脂比例 (0.2 : 1、0.4 : 1、0.6 : 1、0.8 : 1、1 : 1、1.5 : 1、5 : 1)、树脂粒径 ($D_{90}=117 \mu\text{m}$ 、 $D_{90}=128 \mu\text{m}$) 以及系统中抗衡离子的类型 (H^+ 、 Na^+ 、 K^+) 和强度对离子交换反应的影响。根据式 (1) 一式 (3) 计算 t 时的交换量 (Q_t)、平衡时的交换量 (Q_e) 和交换百分比 (x)。

$$Q_t = \frac{(\rho_0 - \rho_t)V}{m_R} \times 100\% \quad (1)$$

$$Q_e = \frac{(\rho_0 - \rho_e)V}{m_R} \times 100\% \quad (2)$$

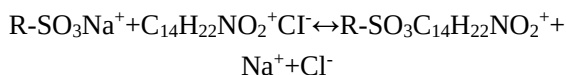
$$x = Q_t / Q_e \quad (3)$$

式中: ρ_0 、 ρ_t 、 ρ_e 分别为初始时、 t 时刻和平衡状

态下溶液中的药物浓度, mg/mL; V 为药物溶液的体积, mL; m_R 为是树脂的质量, mg。

1.3 离子交换的热力学分析

离子交换过程的本质是溶液中解离的药物 MPH 与 IER 上的钠离子 Na^+ 进行交换。药物与 IER 之间的平衡反应方程式如下:



式中: R 为聚苯乙烯骨架。根据质量作用定律 (law of mass action), 当离子交换反应达到平衡时, 反应的平衡关系^[17]可以描述如下:

$$K_e = \frac{[D]_r[\text{Na}^+]_s}{[D]_s[\text{Na}^+]_r} \quad (4)$$

平衡常数 K_e , 也称选择性系数, 用来描述树脂和溶液中离子的分布。 $[D]_s$ 和 $[\text{Na}^+]_s$ 分别为平衡时溶液中药物和 Na^+ 的浓度, mmol/L⁻¹; $[D]_r$ 和 $[\text{Na}^+]_r$ 分别为平衡时树脂中药物和 Na^+ 的量, mmol。

根据热力学定律, 标准自由能变化 ΔG 为

$$\Delta G = -RT \ln K_e \quad (5)$$

式中: R 为理想气体常数, 为 8.314 J/(mol K); T 为热力学温度, K。

根据范特霍夫方程 (Van't Hoff equation), 离子交换反应的焓变 ΔH 按照式 (6) 计算。

$$\ln K_e = -\Delta H / RT + \Delta S / R \quad (6)$$

根据吉布斯自由能公式 (Gibbs free energy), 反应的熵变 ΔS 按照式 (7) 计算。

$$\Delta S = (\Delta H - \Delta G) / T \quad (7)$$

1.4 离子交换的动力学分析

1.4.1 简单级数反应

根据化学动力学的基本理论, MPH 与 IER 之间的离子交换反应的零级反应方程为

$$Q_e - Q_t = -k_0 t + Q_e \quad (8)$$

一级反应方程为

$$\ln(Q_e - Q_t) = -k_1 t + \ln Q_e \quad (9)$$

二级反应方程为

$$\frac{1}{Q_e - Q_t} = k_2 t + \frac{1}{Q_e} \quad (10)$$

式中: k_0 、 k_1 和 k_2 为反应速率常数。

阿伦尼乌斯方程 (Arrhenius equation) 用于描述不同温度下反应速率常数与活化能之间的关系。通过简单级数反应模型, 计算不同温度下的反应速率常数, 并将其代入阿伦尼乌斯方程以获得活化能。阿伦尼乌斯方程的线性形式为

$$\ln k = - (E_a / RT) + A \quad (11)$$

式中: k 为不同温度下的反应速率常数, E_a 为活化能, A 为给定反应的频率因子。

1.4.2 模型描述

IER 的可交换基团随机且均匀分布在其多孔网络结构中。因此, 液相与固相之间的离子交换反应不仅发生在树脂表面, 还发生在树脂内部。离子交换过程包括以下步骤: 药物离子穿过树脂颗粒和溶液相接处的界面膜从溶液达到树脂颗粒表面; 药物离子从树脂颗粒表面扩散进入树脂内部; 药物离子与树脂结构中抗衡离子发生交换反应; 交换下来的抗衡离子从树脂颗粒内部扩散至树脂颗粒表面; 交换下来的抗衡离子穿过树脂颗粒和溶液相接处的界面膜进入溶液中。

在离子交换过程中, 体系始终保持电中性, 所以药物离子逐步扩散进入树脂颗粒内部的过程和抗衡离子从树脂颗粒内部逐步扩散出来的过程是等速的且同时发生。因此, 离子交换反应速率实际上只受 3 个步骤的影响 (图 1): 膜扩散, 包括药物离子/抗衡离子穿过界面膜; 基质扩散, 包括药物离子/抗衡离子在树脂颗粒内的扩散; 化学反应, 即离子交换。使用 SCM、HDM^[20-22] 和 Boyd 模型^[23-26] 研究 MPH 和 IER 之间的交换机制。

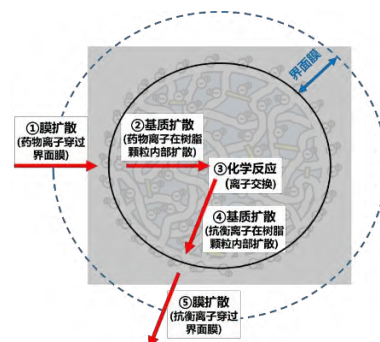


图 1 离子交换过程示意图

Fig 1 Schematic diagram of ion exchange process

(1) 收缩核模型 (SCM)

SCM 模型认为初始的离子交换反应只发生在树

脂颗粒外表面,随着交换过程不断进行,反应位置逐渐向树脂颗粒内部推进。树脂孔隙率较小时适用此模型。当膜扩散为限速步骤时,式(12)成立。

$$F = \frac{3C_{A0}K_{mA}}{ar_0C_{S0}}t \quad (12)$$

式中: $F = Q_t/Q_e$, 代表 t 时离子交换的程度; r_0 为树脂粒径, m; a 为化学计量系数; C_{S0} 为树脂颗粒内反应核心处固体反应物的摩尔浓度; C_{A0} 为溶液中抗衡离子的摩尔浓度; K_{mA} 为物质通过界面膜的传质系数, m/min。

当基质扩散为限速步骤时,式(13)成立。

$$3 - 3(1 - F)^{\frac{2}{3}} - 2F = \frac{6D_{er}C_{A0}}{ar_0^2C_{S0}}t \quad (13)$$

式中: D_{er} 为固相中的扩散系数, m^2/min 。

当化学反应为限速步骤时,式(14)成立。

$$1 - (1 - F)^{\frac{1}{3}} = \frac{k_sC_{A0}}{r_0}t \quad (14)$$

式中: k_s 为基于表面的反应常数, m/min。

在确定的离子交换体系内,上述方程中 r_0 、 a 、 C_{S0} 、 C_{A0} 、 K_{mA} 、 D_{er} 和 k_s 均为定值。

(2) 均匀扩散模型(HDM)

HDM 模型认为化学反应速率远大于扩散速度,因此化学反应步骤对离子交换反应速率的影响可以忽略不计,同时将树脂颗粒近似看作规则球体。当膜扩散为限速步骤时,模型可表达为

$$-\ln(1 - F) = \frac{3D}{\delta r_0 C_r}t \quad (15)$$

式中: D 为溶液相中的扩散系数, m^2/min ; C 为交换物质的总摩尔浓度; C_r 为离子交换相中交换物质的摩尔浓度; δ 为液膜厚度, m。

当基质扩散为限速步骤时,模型表达为

$$-\ln(1 - F^2) = 2\pi^2 \frac{D_r}{r_0^2}t \quad (16)$$

式中: D_r 为固相中的扩散系数, m^2/min 。

在确定的离子交换体系内,上述方程中 r_0 、 D 、 C 、 C_r 、 δ 和 D_r 均为定值。

(3) Boyd 模型

离子交换树脂作为含有亲水基团的高分子聚合物,在水溶液中存在不同程度的溶胀。Boyd 模型将这种溶胀结构近似看成均相结构,即树脂颗粒内部溶胀结构和颗粒表面的界面膜结构基本一致^[24]。因此,此模型下只存在基质扩散,为

$$F = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{e^{-n^2 Bt}}{n^2} \quad (17)$$

式中: B 为交换速率常数, min^{-1} 。

当 $F \geq 0.85$ 时,方程可以简化为

$$Bt = -2.303 \log_{10}(1 - F) - 0.498 \quad (18)$$

当 $F < 0.85$ 时,方程可简化为

$$Bt = 6.283 - 3.290F - 6.283(1 - 1.047F)^{1/2} \quad (19)$$

2 结果与讨论

2.1 离子交换的热力学分析结果

热力学参数主要用于描述离子交换反应的能量变化,也可用于评估反应的方向和程度,是判断交换过程是否自发的关键因素。平衡常数 K_e 是衡量离子交换树脂吸附药物离子能力强弱的指标^[27]。在液体反应体系中,化学势变化较小,因此平衡常数主要取决于温度。不同温度下表观平衡常数 K_e 见表 1。 K_e 代表离子在树脂和溶液中的分布,值越大,表明离子交换反应的程度越完全。在 MPH 与 IER 的反应中,随着温度升高, K_e 下降,表明树脂与药物的结合能力减弱,在较低温度下进行 MPH 与 IER 反应更有利。

表 1 不同温度下表观平衡常数 K_e

Tab. 1 Apparent equilibrium constants at different temperatures K_e

T/K	$[D]_r$	$[D]_s$	$[Na^+]_r$	$[Na^+]_s$	K_e
298.15	141.32	6.96	2.2663	1.0231	9.17
303.15	140.96	7.32	2.2705	1.0212	8.67
313.15	140.29	7.98	2.2783	1.0178	7.85
323.15	139.38	8.90	2.2891	1.0129	6.93

不同温度下热力学参数见表 2。 $\Delta H < 0$, 说明 MPH 与 IER 的离子交换是放热反应,提高温度会降低反应的进行程度。 $\Delta G < 0$ 表明反应是自发的。同时,随着反应温度的升高, ΔG 逐渐增加,说明随着反应温度的升高,反应的自发性下降,温度上升不利于 MPH 与 IER 的相互作用。 $\Delta S < 0$, 意味着 MPH 离子在树脂中的自由度受限^[26]。熵是衡量系统混乱程度的物理量,熵越大,表示分子运动越剧烈,系统越无序。离子交换反应是个熵减过程说明,发生离子交换后,系统的无序度降低,体系中分子运动减缓。由此可知,

表 2 不同温度下热力学参数

Tab. 2 Thermodynamic parameters at different temperatures

T/K	K_e	$\Delta G/(\text{kJ/mol})$	$\Delta S/(\text{J/k})$	$\Delta H/(\text{kJ/mol})$
298	9.17	-5.49	-11.27	-8.85
303	8.67	-5.44	-11.25	
313	7.85	-5.36	-11.14	
323	6.93	-5.2	-11.3	

2.2 离子交换的动力学分析结果

2.2.1 简单级数反应

MPH 与 IER 离子交换反应的反应级数拟合结果见表 3, 不同温度下的反应速率常数见表 4。根据相关系数可知, MPH 与 IER 的交换过程符合一级反应动力学 (相关系数 $r=0.9941$), 拟合方程为 $\ln(Q_e-Q_t)=-0.0948t+1.0726$ 。由表 4 可知, 随着温度的升高, 反应速率常数 k_1 从 0.0948 h^{-1} 增加到 0.2119 h^{-1} , 表明 MPH 与 IER 之间的反应速率随着温度的升高而加快^[31]。

表 3 MPH 与 IER 离子交换反应的反应级数拟合

Tab. 3 Reaction level fits for MPH and IER ion exchange

reactions		
反应级数	回归方程	相关系数 r
零级反应	$Q_e-Q_t=-0.0767t+2.1983$	0.8960
一级反应	$\ln(Q_e-Q_t)=-0.0948t+1.0726$	0.9941
二级反应	$1/(Q_e-Q_t)=0.1923t-0.6206$	0.9701

表 4 不同温度下的反应速率常数

Tab. 4 Reaction rate constants at different temperatures

T/K	回归方程	相关系数 r	$k_1/(\text{h}^{-1})$
298.15	$\ln(Q_e-Q_t)=-0.0948t+1.0726$	0.9941	0.0948
303.15	$\ln(Q_e-Q_t)=-0.1364t+1.6090$	0.9863	0.1364
313.15	$\ln(Q_e-Q_t)=-0.1570t+0.2763$	0.9850	0.1570
323.15	$\ln(Q_e-Q_t)=-0.2119t-0.2603$	0.9913	0.2119

活化能是揭示树脂与药物离子交换反应机制的关键参数, 同时也对反应速率起着决定性作用。一般来说, 活化能超过 120 kJ/mol 的离子交换反应速率较慢^[30]。通过在 298.15、303.15、313.15、323.15 K 温度下对反应速率常数 k_1 的自然对数 ($\ln k_1$) 与温度的倒数 ($1/T$) 进行回归分析, 可以计算出该反应的活化能 E_a 。拟合得到方程为 $\ln k=-E_a/RT+A=2798.7/T+7.1163$, 相关系数 $r=0.9642$,

计算得出活化能 E_a 为 23.268 kJ/mol 。活化能代表从原始反应状态到产物中间过渡态的能量变化, 过渡态与原始系统之间的能量差即为 E_a , 也就是反应过程中必须克服的能量障碍。由于 E_a 远低于 120 kJ/mol , 说明 IER 与 MPH 之间的离子交换反应较易进行^[23]。

2.2.2 模型筛选

通过前文描述的 3 种模型对 MPH 与 IER 之间离子交换过程的实验数据进行分析, 筛选最能准确反映离子交换反应动力学的模型。实验数据均进行图形化处理, 依据式 (12) 一式 (19), 绘制平衡时交换分数一时间的函数曲线, 确定离子交换反应的速率控制步骤, 相关拟合结果见表 5。

由表 5 可知, 采用 SCM 模型对 MPH 与 IER 离子交换情况进行拟合, 相关系数较低, 说明 SCM 模型并不适用于对 MPH 与 IER 离子交换反应的动力学研究。HDM 模型和 Boyd 模型更适合用于描述 MPH 与 IER 离子交换反应。SCM 模型的拟合效果不及 Boyd 和 HDM 模型的原因在于 SCM 模型假设离子交换首先在树脂表面发生, 随后反应前沿逐步向内推进, 形成新的反应层和移动边界层。树脂孔隙越小, 反应速度越慢, 这一过程越明显^[16, 23]。然而, MPH 与 IER 离子交换过程非常迅速, 不呈现明显的层进现象, 因此不适宜用 SCM 模型描述。HDM 模型中两个控制步骤以及 Boyd 模型的拟合结果十分相近, 相关系数均能达到 0.98 以上。这说明膜扩散和基质扩散对于 MPH 与 IER 离子交换反应的贡献一致^[17]。结合 Boyd 模型拟合结果, 说明离子在树脂颗粒内部的扩散状态和其在界面膜内的扩散状态基本一致^[17, 32]。同时, 根据 Boyd 模型的回归方程的斜率还可以确定交换速率常数为 0.0798 min^{-1} 。

表 5 MPH 与 IER 离子交换反应的动力学模型拟合

Tab. 5 Kinetic model fits for MPH and IER ion exchange

reactions			
模型	控制步骤	回归方程	相关系数 r
SCM	Film diffusion	$y=0.0020x+0.9394$	0.8960
	Matrix diffusion	$y=0.0092x+0.6478$	0.9469
	Chemical reaction	$y=0.0075x+0.5947$	0.9649
HDM	Film diffusion	$y=0.0798x+2.5980$	0.9877
	Matrix diffusion	$y=0.0787x+1.9356$	0.9884
Boyd	Particle diffusion	$y=0.0798x+2.1005$	0.9877

2.2.3 处方工艺因素的影响

基于对 3 种动力学模型的分析, 选择 Boyd 模型系统中不同药物-树脂比率、树脂粒径以及抗衡离子

的类型和强度的影响,对 MPH 和 IER 离子交换动力学进行分析,包括离子交换机制、速率控制步骤和影响反应速率的因素,研究结果如图 2 和表 6 所示。

随着树脂粒径的减小,离子交换反应速率略有上升,但是总体差异不大。这说明离子交换反应确实存在离子随溶液向树脂颗粒内部逐渐渗透并发生反应的过程,较小的颗粒具有更大的比表面积,离子进入树脂内部需要克服的阻力较小,能够更快地到达活性基团的位置,反应速率更快^[15]。由于 MPH 与 IER 离子交换反应速度很快,这一步骤对其影响并不显著。这与离子交换动力学模型研究中 SCM 模型拟合不佳的结果一致。

在不同的药物/树脂比例下,MPH 与 IER 之间的离子交换的速率限制步骤是离子在树脂颗粒内部离

子的扩散。药物/树脂比例对离子交换反应速率影响显著。随着药物比例的提高,反应速率明显降低,从 0.075 min^{-1} 下降到 0.0027 min^{-1} 。这是因为树脂用量不变的情况下,药物用量的增加导致与树脂结合的药物分子之间的竞争加剧,导致反应速率降低。

在本研究团队先前工作^[9]中已经研究了离子交换反应体系中其他抗衡离子会通过竞争方式抑制药物与树脂活性基团的交换。不同抗衡离子的抑制能力依次为 $\text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{H}^+$ 。 H^+ 离子的存在能够延长离子交换达到平衡的时间, Na^+ 和 K^+ 则无此影响。因此,利用动力学模型对此现象进行分析。

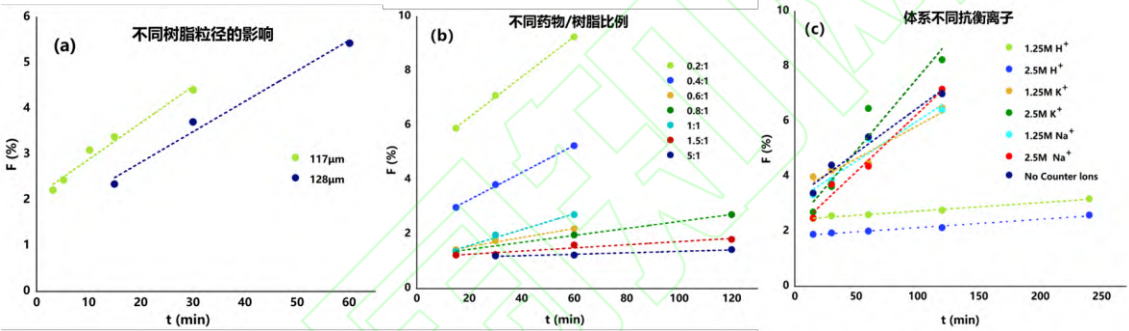


图 2 处方工艺因素的动力学模型拟合

Fig 2 Kinetic model fitting for prescription process factors

表 6 处方工艺因素的动力学模型拟合

Tab. 6 Kinetic model fit for prescription process factors

因素	水平	回归方程	相关系数 r	交换速率常数 B/min^{-1}
树脂粒径	$D_{90}=128\text{ }\mu\text{m}$	$y=0.0670x+1.4845$	0.9926	0.0670
	$D_{90}=117\text{ }\mu\text{m}$	$y=0.0798x+2.1005$	0.9877	0.0798
	-0.2 : 1	$y=0.0750x+4.7796$	0.9994	0.0750
	-0.4 : 1	$y=0.0500x+2.2664$	0.9992	0.0500
药物-树脂比率	-0.6 : 1	$y=0.0242x+1.1680$	0.9999	0.0242
	-0.8 : 1	$y=0.0167x+1.2087$	0.9941	0.0167
	-1 : 1	$y=0.0128x+1.1856$	0.9998	0.0128
	-1.5 : 1	$y=0.0058x+1.1438$	0.9616	0.0058
	5 : 1	$y=0.0027x+1.0998$	0.9775	0.0027
抗衡离子的类型和强度	1.25M H^+	$y=0.0031x+2.4306$	0.9955	0.0031
	2.5M H^+	$y=0.0031x+1.8281$	0.9911	0.0031
	1.25M K^+	$y=0.0241x+3.4389$	0.9712	0.0241
	2.5M K^+	$y=0.0530x+2.2775$	0.9644	0.0530
	1.25M Na^+	$y=0.0294x+3.0836$	0.9686	0.0294
	No Counter ions			

2.5M Na ⁺	$y=0.0422x+2.0582$	0.9894	0.0422
无抗衡离子	$y=0.0326x+3.2226$	0.9838	0.0326

动力学研究结果表明, 离子交换体系内加入 H^+ 后, 交换速率常数显著降低, 其他抗衡离子对反应速率的影响不大。这是因为 MPH 是一种弱酸性物质, 溶液中 H^+ 浓度增加会抑制 MPH 解离, 降低体系内哌甲酯阳离子的量, 从而降低 MPH 与 IER 的离子交换速度。随着 H^+ 浓度的增加, MPH 的解离进一步受到抑制, 体系中药离子量减少, 导致 MPH 与 IER 之间的离子交换速率降低, 整体交换反应时间延长。 Na^+ 和 K^+ 对 MPH 解离过程影响不大, 因此对离子交换反应速率影响不明显。综上可知, 药物在体系中的解离是发生离子交换反应的先决条件。

3 结 语

本研究从热力学和动力学研究方面阐述盐酸哌甲酯与聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂之间的离子交换反应的变化规律, 揭示了药物与树脂之间的离子交换反应是一个自发的熵减的放热反应, 符合一级反应动力学, 并确定了离子在树脂颗粒内部的扩散是反应的限速步骤。随着反应的进行, 药物被限制在树脂的网状结构内, 体系的混乱程度下降。本研究在机制研究的基础上进一步研究了对影响药物-树脂交换过程的关键因素, 为利用离子交换树脂的药物递送系统的产业化生产以及离子交换树脂在药物制剂领域的应用和推广提供理论依据。

参考文献:

- [1] AHAMED M I, ASIRI A M. Applications of ion exchange materials in the environment[M]. New York: Springer International Publishing, 2019.
- [2] ZHANG T Y, DU R F, WANG Y J, et al. Research progress of preparation technology of ion-exchange resin complexes [J]. AAPS Pharmscitech, 2022, 23(4): 105-119.
- [3] CRIADO M, TORRES E, DE HITA M. Assessment of physical properties developed and leaching capability by binary and ternary cementitious mixtures containing spent ion-exchange resins[J]. Nuclear engineering and technology, 2025, 57(5): 103340.
- [4] HARYANTO M J, ZHANG J, KAGAYA S, et al. Preconcentration strategies for trace metals including REEs in seawater and porewater by employing commercial chelating resin:a review[J]. Microchemical journal, 2024, 206: 111526.
- [5] JEONG S H, PARK K. Drug loading and release properties of ion-exchange resin complexes as a drug delivery matrix [J]. International journal of pharmaceutics, 2008, 361(1/2): 26-32.
- [6] BANERJEE S, JOSHI U, SINGH A, et al. Lipids for taste masking and taste assessment in pharmaceutical formulations[J]. Chemistry and physics of lipids, 2021, 235: 105031.
- [7] ZHENG X, WU F, HONG Y, et al. Developments in taste-masking techniques for traditional Chinese medicines[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(3): 157-179.
- [8] STRICKLEY R G, IWATA Q, WU S, et al. Pediatric drugs: a review of commercially available oral formulations[J]. Journal of pharmaceutical sciences, 2008, 97(5): 1731-1774.
- [9] LI C, HAN X, HONG X, et al. Study on the complexation and release mechanism of methylphenidate hydrochloride ion exchange resin complex[J]. Polymers, 2021, 13(24): 4394-4411.
- [10] DAIHOM B, ALAYOUBI A, MA D, et al. Development and physicochemical characterization of clindamycin resinate for taste masking in pediatrics[J]. Drug development and industrial pharmacy, 2016, 42(10): 1600-1608.
- [11] YANG Y, DU Y, HE H, et al. Fabrication and evaluation for the novel ranitidine hydrochloride resinsates and calculation of the kinetics and thermodynamics parameter for the ion exchange process[J]. Pakistan journal of pharmaceutical sciences, 2021, 34(5): 1715-1722.
- [12] KOUCHAK M, RAMEZANI Z, BAGHERI F. Preparation and evaluation of taste masking iron suspension: taking advantage of weak cationic exchange resin[J]. AAPS Pharmscitech, 2018, 19: 719-729.
- [13] ALAYOUBI A, DAIHOM B, ADHIKARI H, et al. Development of a taste-masked oral suspension of clindamycin HCl using ion exchange resin Amberlite IRP 69 for use in pediatrics[J]. Drug development and industrial pharmacy, 2016, 42(10): 1579-1589.

- [14] SHANG R, LIU C, QUAN P, et al. Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction[J]. International journal of pharmaceutics, 2018, 545(1/2): 163-169.
- [15] GUPTA S, BENIEN P, SAHOO P. Ion exchange resins transforming drug delivery systems[J]. Current drug delivery, 2010, 7(3): 252-262.
- [16] MAHMOUD M R, SOLIMAN M A, ALI A H, et al. Kinetic studies on radio-selenium uptake by ion exchange resin[J]. Separation science and technology, 2016, 51(6): 976-989.
- [17] DENG Y, WANG T, LI J, et al. Studies on the in vitro ion exchange kinetics and thermodynamics and in vivo pharmacokinetics of the carbinoxamine-resin complex[J]. International journal of pharmaceutics, 2020, 588: 119779.
- [18] RENGARAJ S, KIM Y, JOO C K, et al. Batch adsorptive removal of copper ions in aqueous solutions by ion exchange resins: 1200H and IRN97H [J]. Korean journal of chemical engineering, 2004, 21: 187-194.
- [19] GONZALEZ-LUQUE S, STREAT M. Uranium sorption from phosphoric acid solutions using selective ion exchange resins: Part II. Kinetic studies[J]. Hydrometallurgy, 1983, 11(2): 227-245.
- [20] CORTINA J, MIRALLES N, SASTRE A, et al. Solid-liquid extraction studies of divalent metals with impregnated resins containing mixtures of organophosphorus extractants [J]. Reactive and functional polymers, 1997, 32(3): 221-229.
- [21] JUANG R S, LIN H C. Metal sorption with extractant-impregnated macroporous resins. 2. Chemical reaction and particle diffusion kinetics[J]. Journal of chemical technology & biotechnology, 1995, 62(2): 141-147.
- [22] OTHMAN S H, SALEH M M, DEMERDASH M, et al. Mathematical model: retention of beryllium on flow-through fixed bed reactor of Amb-IR-120[J]. Chemical engineering journal, 2010, 156(1): 157-164.
- [23] ICHIKAWA H, FUJIOKA K, ADEYEYE M C, et al. Use of ion-exchange resins to prepare 100 μm -sized microcapsules with prolonged drug-release by the Wurster process[J]. International journal of pharmaceutics, 2001, 216(1-2): 67-76.
- [24] OTHMAN S, ALI A, MANSOUR N, et al. The effect of external and internal diffusion on the sorption of radioactive ions by reactive cloth filter: Part I[J]. Journal of radioanalytical and nuclear chemistry, 2012, 291(3): 685-698.
- [25] BOYD G, SCHUBERT J, ADAMSON A. The exchange adsorption of ions from aqueous solutions by organic zeolites. I. Ion-exchange equilibria[J]. Journal of the American chemical society, 1947, 69(11): 2818-2829.
- [26] DAHAN A, DUVDEVANI R, DVIR E, et al. A novel mechanism for oral controlled release of drugs by continuous degradation of a phospholipid prodrug along the intestine: *in vivo* and *in vitro* evaluation of an indomethacin-*lecithin* conjugate[J]. Journal of controlled release, 2007, 119(1): 86-93.
- [27] CHENG Y M, JIN X H, GAO D, et al. Thermodynamics and kinetics of lysozyme adsorption onto two kinds of weak cation exchangers[J]. Biotechnology and bioprocess engineering, 2013, 18: 950-955.
- [28] WANG B, PU Y, XIE Y, et al. Combined adsorption and ion exchange of D-glyceric acid using a strong basic resin: equilibrium, kinetics, and thermodynamics[J]. Chemical and biochemical engineering quarterly, 2017, 31(4): 471-478.
- [29] LAKKABOYANA S K, KHANTONG S, ASMEEL N K, et al. Indonesian Kaolin supported nZVI (IK-nZVI) used for the efficient removal of Pb (II) from aqueous solutions: kinetics, thermodynamics and mechanism[J]. Journal of environmental chemical engineering, 2021, 9(6): 106483.
- [30] TANG D, ZHANG G. Efficient removal of fluoride by hierarchical Ce-Fe bimetal oxides adsorbent: thermodynamics, kinetics and mechanism[J]. Chemical engineering journal, 2016, 283: 721-729.
- [31] GUO Z, LIU X, HUANG H, et al. Adsorption thermodynamics and kinetics of yohimbine onto strong acid cation exchange fiber[J]. Journal of the taiwan institute of chemical engineers, 2017, 71: 1-12.
- [32] TAN D C T, ONG J J, GOKHALE R, et al. Hot melt extrusion of ion-exchange resin for taste masking[J]. International journal of pharmaceutics, 2018, 547(1/2): 385-394.